



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 038-DETS-IETSI-2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DE DASATINIB EN PACIENTES ADULTOS  
CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA PHILADELPHIA POSITIVO  
RESISTENTE O INTOLERANTE A QUIMIOTERAPIA MÁS IMATINIB



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

*Diciembre, 2021*



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

## 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 e Investigación. IETSI - EsSalud.
4. Karen Estefany Neira Cruzado – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
5. Paula Alejandra Burela Prado – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
6. Patricia Barrionuevo Moreno – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.

## REVISOR CLÍNICO

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 a los productos farmacéuticos evaluados.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

## CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de dasatinib con o sin quimioterapia en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda philadelphia positivo resistente o intolerante a quimioterapia más imatinib Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 038-DETS-IETSI-2021. Lima, Perú. 2021.

## LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

CONITEC	Del portugués, <i>Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde</i>
CTCAE	Del inglés, <i>The National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
EA	Eventos adversos
EAS	Eventos adversos serios
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ECOG	Del inglés, <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Del inglés, <i>European Medicines Agency</i>
EPAR	Del inglés, <i>European Public Assessment Report</i>
ESMO	Del inglés, <i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	Del inglés, <i>Food and Drug Administration</i>
GPC	Guía de Práctica Clínica
IETSI	Del inglés, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
NCCN	Del inglés, <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NICE	Del inglés, <i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
LLA	Leucemia linfoblástica aguda
LMC	Leucemia mieloide crónica
PBAC	Del inglés, <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
Ph+	Philadelphia Positivo
PICO	Paciente, intervención, comparación, resultado
RHMa	Respuesta hematológica mayor
RHG	Respuesta hematológica general
RHC	Respuesta hematológica completa
RCC	Respuesta citogenética completa
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida Libre de Progresión
SMC	Del inglés, <i>Scottish Medicines Consortium</i>
TKI	Inhibidor de la Tirosina Quinasa



## CONTENIDO

<b>I. RESUMEN EJECUTIVO.....</b>	<b>5</b>
<b>II. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>8</b>
A. ANTECEDENTES.....	8
B. ASPECTOS GENERALES .....	9
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS .....	11
<b>III. METODOLOGÍA.....</b>	<b>15</b>
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	15
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	15
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD .....	16
<b>IV. RESULTADOS.....</b>	<b>17</b>
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA .....	18
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	21
i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	21
ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS .....	24
iii. ENSAYOS CLÍNICOS.....	28
<b>V. DISCUSIÓN.....</b>	<b>35</b>
<b>VI. CONCLUSIONES.....</b>	<b>39</b>
<b>VII. RECOMENDACIONES.....</b>	<b>40</b>
<b>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>41</b>
<b>IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO.....</b>	<b>45</b>



## I. RESUMEN EJECUTIVO

- En la literatura se señala que, la leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) representa entre el 20.0 al 30 % de los casos de LLA. En el Perú, no se conoce el número de casos de LLA Ph+; sin embargo, se conoce que, en el 2019, la tasa de incidencia de LLA en personas mayores de 20 años fue de 1.04 casos por cada 100,000 personas y la tasa de mortalidad fue de 0.79 muertes por cada 100,000 personas.
- Luego de la terapia de inducción con un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI, por sus siglas en inglés), entre el 10 y 20 % de los pacientes desarrolla LLA resistente. Debido a la aparición de casos de resistencia o intolerancia a los TKI de primera generación (imatinib), se han desarrollado otros TKI, como dasatinib. En EsSalud, se cuentan con varias opciones de medicamentos que pueden ser empleados en diferentes esquemas de quimioterapia en este grupo de pacientes con resistencia o intolerancia a TKI.
- Actualmente, dasatinib se encuentra disponible en EsSalud para el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC), Ph+ resistente o intolerante a tratamientos previos a dosis altas a imatinib y sin mutación T315I. No obstante, algunos especialistas de EsSalud solicitan que se amplíe el uso de dasatinib a pacientes adultos con LLA Ph+ resistente o intolerante, aduciendo que dasatinib (con o sin quimioterapia) podría mejorar la sobrevida libre de progresión (SLP) del paciente. Así, el presente dictamen preliminar expone la evaluación de la eficacia y seguridad de dasatinib, con o sin quimioterapia, en pacientes adultos con LLA Ph+ resistente o intolerante a quimioterapia más imatinib.
- Tras la búsqueda de la literatura científica, se identificaron dos guías de práctica clínica (GPC) elaboradas por The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y The European Society for Medical Oncology (ESMO), y dos evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) elaboradas por The Scottish Medicines Consortium (SMC) y Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Además, se encontraron dos estudios de fase II; sin grupo de comparación, el estudio START-L (Ottman et al., 2007), empleado para sustentar la aprobación acelerada de uso de dasatinib por parte de la Food and Drug Administration (FDA) y la aprobación de la European Medicines Agency (EMA) en pacientes con LLA Ph+ y resistencia o intolerancia a una terapia previa, y el estudio de Sakamaki et al., 2009.
- Las GPC elaboradas por NCCN y ESMO difieren en sus recomendaciones para el tratamiento de pacientes con LLA Ph+ resistente o con recaída. Para los pacientes con LLA Ph+ resistente/recaída, la NCCN recomienda, especialmente



la participación en un ensayo clínico. Luego, entre otras opciones, también recomienda el uso de TKI, con o sin quimioterapia. Esta recomendación se basó en un ECA de fase III realizado en pacientes con LMC (n=527) o LLA Ph+ (n=84) (Lilly et al. 2010) y un estudio de fase II sin grupo de comparación realizado en pacientes con LLA Ph+ (Ottmann et al. 2007). Ambos estudios fueron valorados por la NCCN como de baja calidad. Por su parte, la ESMO indica que aún no se ha establecido una terapia estándar de reinducción, y que comúnmente se usan medicamentos nuevos. Además, señaló que no existía evidencia que demuestre que los TKI mejoren la sobrevida del paciente a largo plazo. Así, a pesar de que, la NCCN y la ESMO brindan recomendaciones diferentes para el tratamiento de los pacientes con LLA Ph+ resistente o con recaída, ninguna de ellas encontró evidencia de calidad en torno al uso de TKI en estos pacientes.

- Las ETS del SMC y la CONITEC coinciden en dar una recomendación en contra del uso de dasatinib para el tratamiento de pacientes adultos con LLA Ph+ resistente o intolerante a una terapia previa o a imatinib. La decisión del SMC se debió a que la empresa solicitante presentó un análisis económico en pacientes con LMC; asumiendo que eran similares a los pacientes con LLA Ph+. El SMC consideró que esto era poco realista. Adicionalmente, el SMC consideró que la terapia con dasatinib no era costo-efectiva. Por su parte, la decisión del CONITEC se debió a que la evidencia disponible era de baja calidad, y mostraba un alto reporte de eventos adversos serios (EAS); así como altas tasas de abandono del tratamiento y de reducción de dosis.
- El estudio pivotal de dasatinib, START-L, de fase II y sin grupo de comparación, evaluó a 36 pacientes con LLA Ph+ resistente o intolerante a imatinib que recibieron 140 mg/día de dasatinib sin quimioterapia. Los resultados a las ocho semanas de seguimiento (Ottman et al., 2007), mostraron que la SLP fue de 3.3 meses, el 11 % de los pacientes reportó al menos un evento adverso (EA) de grado 3 y 4, y que el 75 % discontinuó el tratamiento. Los principales motivos de discontinuación fueron: progresión de la enfermedad (47 %), toxicidad relacionada al tratamiento (6 %) y muerte (11 %). Los investigadores consideraron que las muertes no estuvieron relacionadas con el tratamiento de estudio. No se evaluó la sobrevida global (SG), la calidad de vida, ni el reporte de EAS.
- El estudio de Sakamaki et al., 2009, de fase II y sin grupo de comparación, evaluó a 13 pacientes con LLA Ph+ resistente o intolerante a imatinib. El estudio reportó que el 38.5 % de los pacientes requirió la reducción de la dosis por toxicidad, el 46.3 % de los pacientes con LLA Ph+ discontinuó el tratamiento por respuesta insuficiente y el 7.7 % lo hizo por EA. Además, reportó que los EA hematológicos de grado 3 y 4 fueron: leucopenia (77 %), neutropenia (77 %), trombocitopenia



(62 %), y anemia (31 %). No se evaluó la SG, la calidad de vida, ni el reporte de EAS.

- Las limitaciones del estudio START-L y del estudio de Sakamaki et al. afectan la validez de los resultados. La principal limitación es la ausencia de un grupo de comparación; lo que impide atribuir una relación causal entre el uso de dasatinib y los resultados observados. Además, al tratarse de ensayos clínicos de fase II, los resultados de eficacia clínica son preliminares. Los pequeños tamaños de muestra afectan la precisión de los resultados e introducen riesgo de sesgo. Por todo ello, estos resultados deben confirmarse con ECA de fase III diseñados para este fin. Finalmente, tres de los autores del estudio START-L y uno de los autores del estudio de Sakamaki et al., presentaron conflictos de interés por haber trabajado para la empresa farmacéutica fabricante de dasatinib. Esto es relevante porque el conflicto de interés puede introducir riesgo de sesgo; favoreciendo el medicamento bajo estudio.
- Para la toma de decisión, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) A la fecha, no existe evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que evalúe la eficacia y seguridad de dasatinib, con o sin quimioterapia, en comparación con quimioterapia, en pacientes adultos con diagnóstico de LLA Ph+ resistente o intolerante a imatinib con quimioterapia, ii) Con la evidencia disponible, no es posible afirmar que dasatinib genere un beneficio para el paciente; por el contrario, presenta alta incidencia de EAS y alta tasa de abandono de tratamiento, iii) EsSalud cuenta con varias opciones de tratamiento<sup>1</sup> para los pacientes con LLA Ph+ resistente o intolerante a quimioterapia más imatinib, iv) las ETS de CONITEC y el SMC brindan recomendaciones en contra del uso de dasatinib para el tratamiento de adultos con LLA Ph+ y resistencia o intolerancia a una terapia previa, vi) las GPC del NCCN y ESMO coinciden en señalar que la evidencia disponible sobre el uso de dasatinib en pacientes LLA Ph+ y resistencia o recaída es de baja calidad, vi) Además de dasatinib, la NCCN, también recomienda la quimioterapia (disponible en EsSalud) e incluso, la participación en ensayos clínicos.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de dasatinib, con o sin quimioterapia, para el tratamiento de pacientes adultos con LLA Ph+ resistente o intolerante a quimioterapia más imatinib.



<sup>1</sup> Como daunorrubicina, citarabina (arabinósido de citosina, ara-C), L-asparaginasa o PEG-L-asparaginasa, 6-mercaptopurina, metotrexato, ciclofosfamida, prednisona y dexametasona.

## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de dasatinib con o sin quimioterapia, comparado con quimioterapia, en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda, philadelphia positivo, resistente o intolerante a quimioterapia más imatinib. Esta evaluación se realiza en respuesta a una solicitud de modificación de las indicaciones del producto farmacéutico dasatinib, en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Así, la médica especialista en hematología Alejandra Vera Vásquez del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, envió al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI la solicitud de uso del producto farmacéutico dasatinib, según la siguiente pregunta PICO inicial:

**Tabla 1. Primera pregunta PICO formulada por la Red Prestacional Sabogal**

<b>P</b>	Paciente con LLA Ph+ con falla a quimioterapia estándar
<b>I</b>	Dasatinib - Administrado por vía oral - Dosis (tableta 50 mg) = 100 mg cada 24h
<b>C</b>	Imatinib - Administrado por vía oral - Dosis = 600 mg cada 24h
<b>O</b>	Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de LLA Phi+. Eficacia - Respuesta morfológica, citogenética y molecular Seguridad - Sin riesgo de contraer Infecciones por agentes provenientes de la sangre.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con la médica especialista en hematología Celina Herrera Cunti del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen; además de los representantes del equipo evaluador del IETSI. En esta reunión, se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad de los pacientes asegurados y facilitar la búsqueda de la evidencia científica de manera sistemática y consistente. De esta manera la versión final de la pregunta PICO fue la siguiente:



**Tabla 2. Pregunta PICO validada con el especialista**

<b>P</b>	Paciente adulto con leucemia linfoblástica aguda, philadelphia positivo resistente o intolerante a quimioterapia más imatinib.
<b>I</b>	Dasatinib (hasta 140 mg/diario) con o sin quimioterapia*
<b>C</b>	Quimioterapia
<b>O</b>	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Adherencia al tratamiento Calidad de vida Eventos adversos

\*Con un esquema diferente a la quimioterapia recibida previamente por el paciente.

## B. ASPECTOS GENERALES

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad hematológica heterogénea caracterizada por la proliferación de células linfoides inmaduras en la médula ósea, sangre periférica y otros órganos (Jabbour, Faderl, y Kantarjian 2005). La variante biológica LLA de células B cromosoma philadelphia positivo (Ph+) es una de las más frecuentes, representando del 20 al 30 % de los casos de LLA (Moorman et al. 2007; Brattás et al. 2019). En la literatura se señala que, la incidencia de la LLA Ph+ se incrementa con la edad. En ese sentido, en los pacientes con edad igual o mayor a 60 años, la incidencia de la LLA Ph+ aumenta a un 40 % - 50 % (Moorman et al. 2010; Cerchione, Locatelli, y Martinelli 2021). En el Perú, se desconoce el número de casos de LLA Ph+; sin embargo, se conoce que, en el 2019, en pacientes mayores de 20 años, la tasa de incidencia de LLA fue de 1.04 casos por cada 100,000 personas y la tasa de mortalidad fue de 0.79 muertes por cada 100,000 personas (Institute for Health Metrics and Evaluation 2019).

La LLA Ph+, se denomina así por una translocación cromosomal t (9;22) que da origen al cromosoma philadelphia, el cual está asociado a la expresión del oncogen BCR-ABL1 (Swerdlow, Campo, y Harris 2017). Este oncogen codifica una proteína quimérica con acción tirosina quinasa constitutiva (Comert, Baran, y Saydam 2013). Las causas del desarrollo de las LLA son desconocidas; sin embargo, en algunos estudios se las relaciona con factores genéticos y ambientales e incluso infecciones virales (Pui, Robison, y Look 2008; Buffler et al. 2005; Ahlbom et al. 2000; Quispe-B 2015; Greaves y Alexander 1993).

Actualmente, existen diversos tratamientos para la LLA, como la quimioterapia, la radioterapia, y el trasplante de médula ósea (Avivi y Goldstone 2003; Pui, Robison, y

Look 2008). El tratamiento con quimioterapia intensiva se divide en cuatro fases: inducción, consolidación, mantenimiento y seguimiento (Larson 2021a). La terapia de inducción tiene el objetivo de alcanzar una remisión hematológica completa<sup>2</sup> y una respuesta molecular<sup>3</sup> robusta. En pacientes con LLA Ph+, la inducción consiste en el uso de un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI por sus siglas en inglés) más quimioterapia (Larson 2021a). La selección del TKI dependerá de varios factores, como el esquema de aplicación, el perfil de toxicidad, edad, comorbilidades, costos y la presencia de mutaciones en BCR-ABL1 (Larson 2021a).

Con la terapia de inducción de un TKI más quimioterapia, más del 90 % de los pacientes alcanzan una tasa de respuesta completa (Ottmann et al. 2007; Ravandi et al. 2010); sin embargo, la mayoría presenta una recaída<sup>4</sup> luego de la respuesta completa inicial, y cerca del 10 a 20 % de los pacientes desarrolla LLA resistente<sup>5</sup> (American Cancer Society 2018; Larson 2021b). Asimismo, existen pacientes que presentan intolerancia a una terapia con TKI, es decir desarrollan EA que no pueden ser manejados con la reducción de la dosis o el tratamiento de síntomas (DeAngelo 2012). El pronóstico de los adultos con LLA en recaída o resistente al tratamiento es generalmente malo (NCCN 2021). La mediana de supervivencia es de menos de un año y menos de una cuarta parte de los pacientes sobreviven tres años (Larson 2021b). En la literatura se señala que los pacientes con resistencia o intolerancia a un TKI podrían responder a otro TKI; usualmente administrado en combinación con quimioterapia (Larson 2021b). Generalmente, el TKI empleado en la terapia de inducción es imatinib, que pertenece al grupo de TKI de primera generación (Leoni y Biondi 2015); sin embargo, debido a la aparición de casos de resistencia o intolerancia a este TKI, se han desarrollado TKI de segunda generación, entre ellos dasatinib, y de tercera generación.

En el contexto de EsSalud, dentro del Petitorio Farmacológico Institucional, se cuentan con varias opciones de medicamentos<sup>6</sup> que pueden ser empleados en diferentes esquemas de quimioterapia para pacientes con LLA Ph+ resistente o intolerante a quimioterapia más imatinib (IETSI-EsSalud 2021). Por otro lado, dentro de EsSalud se dispone de dasatinib para el tratamiento de pacientes 1) con leucemia mieloide crónica (LMC) fase acelerada y blástica con Ph+ y resistente o intolerante a tratamientos previos a dosis altas a imatinib y sin mutación T315I; y 2) con LMC fase crónica con Ph+ resistente o intolerante a tratamientos previos a dosis altas a imatinib y sin mutación T315I (IETSI-EsSalud 2021). No obstante, los especialistas solicitan que se amplíe el

<sup>2</sup> Definida como la erradicación de todas las células de leucemia detectables en la médula ósea y sangre; y la restauración de la hematopoyesis normal.

<sup>3</sup> Cuando la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) no encuentra el gen BCR-ABL en sangre.

<sup>4</sup> Cuando se observa la reaparición de blastos en la médula ósea (> 5.0 %) o en cualquier lugar fuera de la médula, luego de una respuesta completa al tratamiento.

<sup>5</sup> Cuando falla en alcanzar una respuesta completa al final de la terapia de inducción.

<sup>6</sup> Como daunorrubicina, citarabina (arabinósido de citosina, ara-C), L-asparaginasa o PEG-L-asparaginasa, 6-mercaptopurina, metotrexato, ciclofosfamida, prednisona y dexametasona.



uso de dasatinib a pacientes con LLA Ph+ resistentes o intolerantes a la quimioterapia más imatinib; aduciendo que con dasatinib se podría mejorar la sobrevida libre de progresión (SLP) de este grupo de pacientes.

En ese sentido, el presente dictamen preliminar expone la evaluación de la eficacia y seguridad de dasatinib, con o sin quimioterapia, comparado con quimioterapia en pacientes adultos con LLA Ph+ resistente o intolerante a quimioterapia más imatinib.

## C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

### **Dasatinib**

#### Características generales:

Dasatinib (Liteda® o SPRYCEL®), es un potente inhibidor de la quinasa BCR-ABL, y de una variedad de otras quinasas oncogénicas (EMA 2021b). Dasatinib se encuentra indicado por la European Medicines Agency (EMA) y Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de pacientes adultos con LLA Ph+ con resistencia o intolerancia a una terapia previa (EMA 2021b; FDA 2021a). Dasatinib se encuentra disponible en presentaciones de 20 mg, 50 mg, 70 mg y 100 mg.

La dosis recomendada de dasatinib para pacientes adultos con LLA Ph+ con resistencia o intolerancia a una terapia previa es de 140 mg, administrada oralmente una vez al día (ASOFARMA S.A.I 2011; EMA 2021b; FDA 2021a). Las tabletas no deben ser mordidas o cortadas, deben ser tragadas enteras (ASOFARMA S.A.I 2011; EMA 2021b; FDA 2021a). Además, en la ficha técnica de dasatinib se indica que puede tomarse con o sin alimentos, en la mañana o en la noche (ASOFARMA S.A.I 2011).

Dasatinib fue aprobado por la FDA (aprobación acelerada) y la EMA, en junio y septiembre del 2006, respectivamente (EMA 2021a; FDA 2021b). En los documentos iniciales de autorización de la FDA y la EMA, se detalla que en la solicitud de evaluación enviada por la empresa solicitante Bristol Myers Squibb se presentaron los resultados provenientes de seis estudios: un estudio de fase I y cinco estudios de fase II, estos últimos considerados pivotaes por la EMA (FDA 2006; EMA 2006). Dentro de los estudios de fase II, el único que evaluó pacientes con LLA PH+ resistente o intolerante a imatinib fue el estudio START-L (ClinicalTrials.gov number: CA180-015) (Ottmann et al. 2007).

En el Perú, dasatinib cuenta con autorización de comercialización de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) y se encuentra disponible en la presentación de 50 mg, 70 mg y 100 mg (Tabla 3). Dasatinib, de 50 mg y 70 mg, forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos (PNUME) donde se encuentra

indicado para uso exclusivo en pacientes con LMC fase crónica ,acelerada, resistente o intolerante a tratamiento previo a dosis altas de imatinib (600 a 800 mg) (MINSA 2018). Dasatinib, cuenta con autorización de comercialización de la EMA en Europa, y de la FDA en Estados Unidos desde el 2006 (EMA 2020; FDA 2021a).

**Tabla 3. Registro Sanitario de dasatinib en el Perú**

Nombre comercial	Registro Sanitario (RS)	Fecha de vencimiento de RS	Forma farmacéutica	Titular
Atenib 50 mg	EE04538	29/11/2021	Comprimido recubierto	Pharma Roy S.A.C.
Atenib 70 mg	EE04536	29/11/2021	Comprimido recubierto	Pharma Roy S.A.C.
Atenib 100 mg	EE04537	29/11/2021	Comprimido recubierto	Pharma Roy S.A.C.
Danib 50 mg	EE09652	13/04/2026	Tableta recubierta	Seven Pharma S.A.C.
Danib 70 mg	EE09645	08/02/2023	Tableta recubierta	Seven Pharma S.A.C.
Dasamia® 50 mg	EE09104	04/11/2025	Tableta recubierta	Sun Pharmaceutical Industries S.A.C.
Dasamia® 70 mg	EE09103	04/11/2025	Tableta recubierta	Sun Pharmaceutical Industries S.A.C.
Dasan 50 mg	EE05686	05/02/2023	Comprimido recubierto	Sarmiento Ccoscco Agripino
Dasaphil 50 mg	EE09586	18/03/2026	Tableta recubierta	MSN LABS PERU S.A.C.
Dasaphil 70 mg	EE09587	18/03/2026	Tableta recubierta	MSN LABS PERU S.A.C.
Etersa 50 mg	EE04677	23/01/2022	Tableta recubierta	Farmindustria S.A.
Etersa® 70 mg	EE01656	19/08/2025	Tableta recubierta	Farmindustria S.A.
Etersa® 100 mg	EE01656	19/08/2025	Tableta recubierta	Farmindustria S.A.
Fontrax 50 mg	EE06504	29/10/2023	Comprimido recubierto	Farmaceutica Continental E.I.R.L.
Fontrax 100 mg	EE06499	29/10/2023	Comprimido recubierto	Farmaceutica Continental E.I.R.L.
Leunib 50 mg	EE05750	28/02/2023	Comprimido recubierto	Gadorpharma SAC
Leunib 70 mg	EE05749	28/02/2023	Comprimido recubierto	Gadorpharma SAC

Leunib 100 mg	EE05747	28/02/2023	Comprimido recubierto	Gadorpharma SAC
Liteda 50 mg	EE04957	25/05/2022	Comprimido recubierto	Tecnofarma S.A.
Liteda 50 mg	E23064	21/06/2023	Comprimido recubierto	Tecnofarma S.A.
Liteda 50 mg	EE07890	21/06/2023	Comprimido recubierto	Tecnofarma S.A.
Liteda 70 mg	EE04958	25/05/2022	Comprimido recubierto	Tecnofarma S.A.
Liteda 70 mg	E23067	21/06/2023	Comprimido recubierto	Tecnofarma S.A.
Liteda 70 mg	EE07896	21/06/2023	Comprimido recubierto	Tecnofarma S.A.
Liteda 100 mg	EE04959	25/05/2022	Comprimido recubierto	Tecnofarma S.A.
Liteda 100 mg	E23068	21/06/2023	Comprimido recubierto	Tecnofarma S.A.
Liteda 100 mg	EE07894	21/06/2023	Comprimido recubierto	Tecnofarma S.A.
Sprycel 70 mg	EE03971	06/10/2021	Tableta recubierta	Bristol-Myers Squibb Perú S.A.
Sprycel 100 mg	EE02120	09/12/2023	Tableta recubierta	Bristol-Myers Squibb Perú S.A.

Fuente: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>

De acuerdo con el sistema informático SAP R/3-EsSalud, el precio unitario de una tableta de dasatinib 70 mg es de S/ 26.50 (fecha de compra 19/03/2021). De esta manera, el costo de la terapia con dasatinib 70 mg, considerando un esquema de tratamiento de 140 mg/día por 6 meses (equivalentes a 360 tabletas), sería de S/ 9,540 por paciente. Por otro lado, el costo de una tableta de dasatinib de 50 mg es de S/ 19.40 (fecha de compra 19/03/2021). Así, el costo de la terapia con dasatinib 50 mg, considerando un esquema de tratamiento de 100 mg/día (dosis indicada en la pregunta PICO formulada por los especialistas - tabla 1) por 6 meses (equivalentes a 360 tabletas) sería de S/ 6,984 por paciente.

Consideraciones adicionales a tener en cuenta antes de su uso:

En la ficha técnica de dasatinib, se indica que se encuentra contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes del producto (ASOFARMA S.A.I 2011; EMA 2021b). Asimismo, se indica que el uso concomitante de inhibidores del CYP3A con dasatinib puede aumentar las concentraciones de dasatinib; aumentando el riesgo de toxicidad (ASOFARMA S.A.I 2011). Además, el uso de



potentes inductores de CYP3A o agentes reductores del ácido gástrico, junto con dasatinib, pueden disminuir las concentraciones de dasatinib; reduciendo su eficacia (ASOFARMA S.A.I 2011).

En relación con las reacciones adversas serias reportadas en estudios clínicos, las más comúnmente reportadas (incidencia mayor igual al 10.0 %) fueron: efusión pleural, sangrado gastrointestinal, pirexia, neumonía, colitis, infecciones (bacterianas, virales, micóticas, y no específicas), mielosupresión (incluyendo anemia, neutropenia, trombocitopenia), entre otros (ASOFARMA S.A.I 2011; FDA 2021a; EMA 2021b).



### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La búsqueda de la literatura se realizó con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de dasatinib con o sin quimioterapia, comparado con quimioterapia, en pacientes adultos con LLA Ph+ resistente o intolerante a quimioterapia más imatinib.

La búsqueda de la evidencia se realizó en las bases de datos bibliográficas: PubMed, LILACS y The Cochrane Library. Adicionalmente, se revisó la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), The European Society for Medical Oncology (ESMO), The American Society of Clinical Oncology (ASCO), pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), Scottish Medicines Consortium (SMC), Haute Autorité de Santé (HAS), Institute for Clinical and Economic Review (ICER), Agency for Healthcare Research and Quality's (AHRQ), National Health and Medical Research Council (NHMRC), New Zealand Guidelines Group (NZGG), Canadian Medical Association (CMA), American College of Physicians Clinical Practice Guidelines, Registered Nurses Association of Ontario (RNAO), y Comissão nacional de incorporação de tecnologías no sus (CONITEC). También se realizó una búsqueda manual en las bases The Guidelines International Network (G-I-N), eGuidelines Plus, el portal de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), y el repositorio institucional de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Asimismo, se colectó información sobre el medicamento de interés del presente dictamen en las páginas web de la EMA y la FDA. Finalmente, se realizó una búsqueda manual en el portal ClinicalTrials.gov del National Institutes of Health (NIH) para identificar ensayos clínicos en desarrollo o que aún no hayan sido publicados.

#### B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de obtener información para responder a la pregunta PICO, las búsquedas realizadas en bases de datos bibliográficas incluyeron términos controlados y términos de lenguaje libre relacionados con la población y la intervención de interés.

La elaboración de las estrategias de búsqueda fue específica para cada una de las bases de datos empleadas (Tabla 1, 2 y 3 del material suplementario). Con la estrategia

de búsqueda diseñada para PubMed, se generaron alertas diarias vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 29 de agosto del 2021.

### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

La metodología de tipo escalonada fue utilizada para la selección de documentos a ser incluidos en el presente dictamen. La selección de documentos se realizó en el siguiente orden: guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos con o sin metaanálisis (MA), y ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA).

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 (<http://rayyan.qcri.org/>). La selección de documentos se llevó a cabo en dos fases, en la primera fase, realizada en la web Rayyan, dos evaluadores de manera independiente revisaron los títulos y resúmenes de las publicaciones para preseleccionar los estudios a incluir o los que requieran más información. Luego, en la segunda fase, uno de los evaluadores, aplicando nuevamente los criterios de elegibilidad en la revisión a texto completo de los estudios preseleccionados, realizó la selección final de los estudios que guardaban relación con la pregunta PICO de interés.

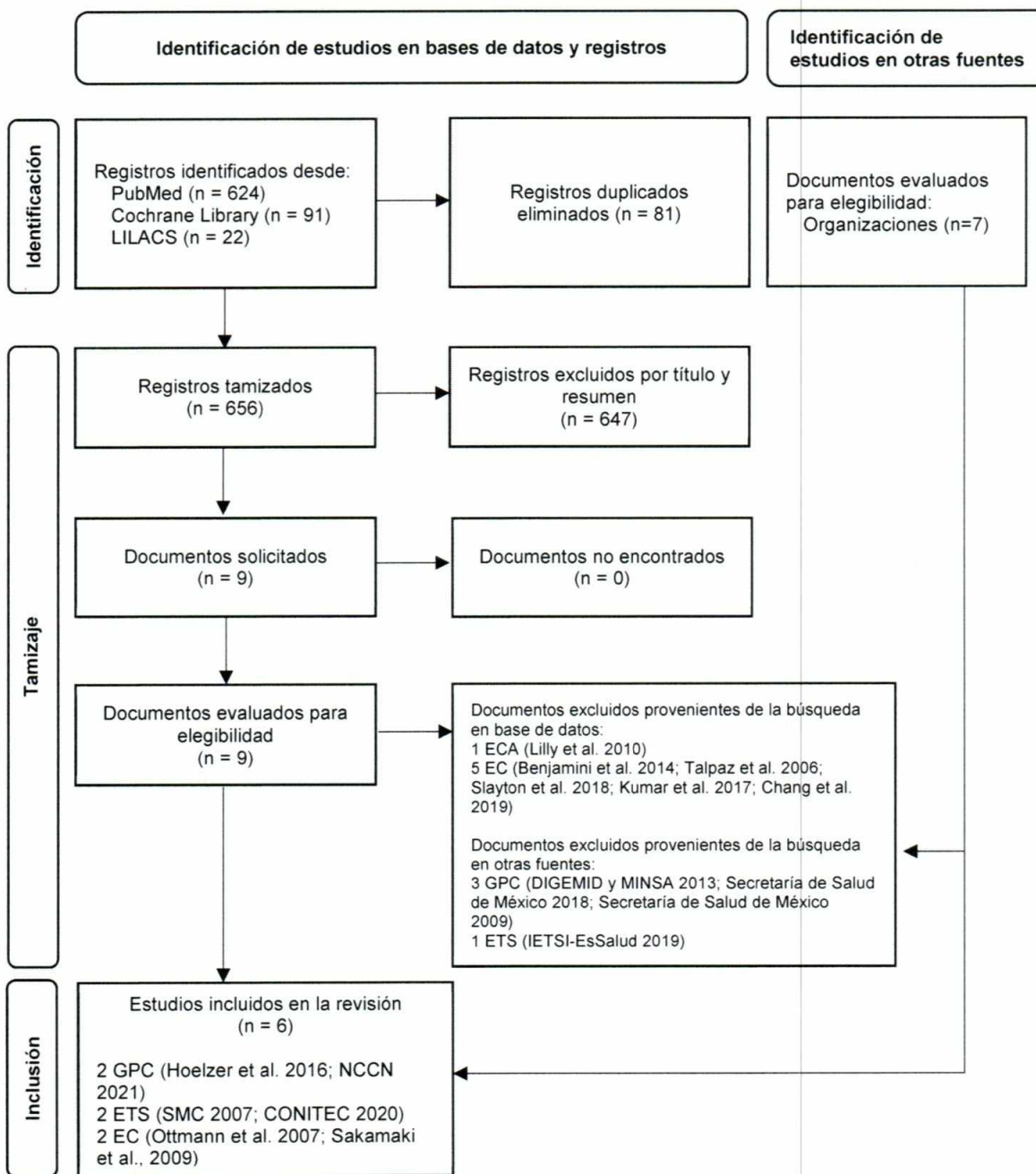
La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen esta descrita en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1).





## IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC=guía de práctica clínica, ETS=evaluación de tecnología sanitaria, RS=revisión sistemática, ECA=ensayo clínico controlado aleatorizado, EC=ensayo clínico

## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

A continuación, se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.

### Guías de práctica clínica (GPC)

#### Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). “Acute Lymphoblastic Leukemia, version 2.2021” (NCCN 2021).
- European Society for Medical Oncology (ESMO). “Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up” (Hoelzer et al. 2016).

#### Publicaciones **No** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

Las siguientes GPC no fueron incluidas porque no brindan recomendaciones para pacientes con LLA resistente o intolerante a imatinib más quimioterapia, población objetivo del presente dictamen.

- Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - EsSalud (IETSI-EsSalud). “Guía de práctica clínica para el manejo inicial de Leucemia Linfoblástica Aguda: Guía en Versión Extensa. Lima. EsSalud” (IETSI-EsSalud 2019).
- Secretaría de Salud de México, 2018. “Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda en el Adulto” (Secretaría de Salud de México 2018).
- Secretaría de Salud de México. “Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda en el Adulto” (Secretaría de Salud de México 2009).

### Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS)

#### Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

- Scottish Medicines Consortium (SMC). “Dasatinib, 20mg, 50mg, 70mg tablets (Sprycel®) No. (371/07)” (SMC 2007).
- Comissão nacional de incorporação de tecnologias no sus (CONITEC). “Dasatinibe para adultos com leucemia linfoblástica aguda cromossomo

Philadelphia positivo resistentes/Intolerantes a mesilato de imatinibe N°584”  
(CONITEC 2020).

Publicaciones **No** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

La siguiente ETS no fue incluida en la evidencia del presente dictamen porque evaluó el uso de dasatinib en pacientes con LMC con resistencia o intolerancia a tratamiento previo a dosis altas de imatinib; la cual difiere de la población objetivo del presente dictamen.

- Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) & Ministerio de salud de Perú (MINSA). “Evaluación de medicamentos para la elaboración de la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales” (DIGEMID y MINSA 2013)

**Revisiones Sistemáticas (RS) con o sin metaanálisis (MA)**

No se encontraron RS que respondieran a la pregunta PICO formulada en el presente dictamen.

**Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)**

Publicaciones **No** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

El siguiente ECA no fue incluido en la evidencia del presente dictamen porque comparó tratamientos con diferentes dosis de dasatinib; lo cual difiere de la comparación de interés del presente dictamen.

- Lilly et al., 2010. “Dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who failed imatinib: Results from a phase 3 study” (Lilly et al. 2010).

**Ensayos Clínicos:**

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Ottman et al., 2007. “Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome–positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study” (Ottmann et al. 2007).

- Sakamaki et al., 2009. "Phase 1/2 clinical study of dasatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia or Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia" (Sakamaki et al. 2009).

#### Publicaciones **No** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

Los siguientes ensayos clínicos no fueron considerados en la evidencia del presente dictamen porque no evaluaron el uso de dasatinib, con o sin quimioterapia, en pacientes con resistencia o intolerancia a quimioterapia más imatinib, que representa la población de interés del presente dictamen.

- Benjamini et al., 2014. "Phase II trial of HyperCVAD and Dasatinib in patients with relapsed Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia or blast phase chronic myeloid leukemia" (Benjamini et al. 2014).
- Talpaz et al., 2006. "Dasatinib in Imatinib-Resistant Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias" (Talpaz et al. 2006).
- Slayton et al., 2018. "Dasatinib Plus Intensive Chemotherapy in Children, Adolescents, and Young Adults With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of Children's Oncology Group Trial AALL0622" (Slayton et al. 2018).
- Kumar et al., 2017. "Primary imatinib failure rescued by dasatinib and maintained by reintroduction of imatinib" (Kumar y Kapoor 2017).
- Chang et al., 2019. "Combination chemotherapy plus dasatinib leads to comparable overall survival and relapse-free survival rates as allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia" (Chang et al. 2019).

#### **Ensayos clínicos en curso o no publicados**

No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados relacionados con la pregunta PICO de este dictamen.



## B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

#### **National Comprehensive Cancer Network (NCCN). “Acute Lymphoblastic Leukemia, version 2.2021” (NCCN 2021)**

La presente guía, elaborada por la NCCN en Estados Unidos, es una actualización de la versión 2.2020. El objetivo de la guía fue brindar recomendaciones para el tratamiento estándar de la LLA, basadas en la evidencia disponible. La guía fue desarrollada por un panel multidisciplinario de expertos en LLA que, basados en la evidencia y en un consenso, emitieron recomendaciones sobre los enfoques de tratamiento aceptados para los pacientes con LLA.

Las recomendaciones fueron clasificadas en cuatro niveles de gradación:

- Categoría 1. Recomendación basada en evidencia de alto nivel. Consenso uniforme de NCCN que la intervención es apropiada.
- Categoría 2A. Recomendación basada en evidencia de bajo nivel. Consenso uniforme de NCCN que la intervención es apropiada.
- Categoría 2B. Recomendación basada en evidencia de bajo nivel. Consenso de NCCN que la intervención es apropiada.
- Categoría 3. Recomendación basada en evidencia de cualquier nivel. Desacuerdos mayores de NCCN que la intervención es apropiada.

#### **Recomendaciones**

La guía brinda la siguiente recomendación para pacientes con resistencia/recaída:

En pacientes adolescentes y adultos jóvenes<sup>7</sup> (AYA por sus siglas en inglés) y adultos (menores de 65 años)<sup>8</sup> con LLA Ph+ resistente/recaída al tratamiento de inducción (TKI<sup>9</sup> más quimioterapia, TKI más corticosteroide, o el tratamiento recibido en un ensayo clínico) se recomienda especialmente la participación en un ensayo clínico<sup>10</sup> o puede ofrecerse tratamiento con TKI<sup>11</sup> con o sin quimioterapia entre otras opciones de tratamiento (categoría de la evidencia: 2A).

<sup>7</sup> Paciente de entre 15 y 39 años al momento del diagnóstico inicial de cáncer.

<sup>8</sup> En adultos  $\geq 65$  años la seguridad de los regímenes en casos de resistencia/recaída no ha sido establecida.

<sup>9</sup> Entre ellos imatinib.

<sup>10</sup> NCCN considera que la mejor opción de tratamiento para cualquier paciente con cáncer es un ensayo clínico. Por esta razón, la participación en ensayos clínicos es especialmente recomendada.

<sup>11</sup> Todos los regímenes deben incluir una terapia sistémica profiláctica para el sistema nervioso central y/o una terapia intratecal.

Dentro de los regímenes recomendados de TKI se menciona a dasatinib. Por otro lado, los autores de la guía recomiendan que antes de iniciar cualquiera de las opciones de tratamiento ante un caso de LLA Ph+ resistente/recaída, se debe realizar una prueba de mutaciones del dominio de la quinasa ABL1. Esto debido a que algunos TKI presentan contraindicaciones en pacientes con ciertas mutaciones en el gen BCR-ABL1. En el caso de dasatinib, en la guía se detalla que está contraindicado para pacientes con un perfil de BCR-ABL1 con mutaciones T315I/A, F317L/V/I/C o V299L.

La recomendación brindada por la NCCN se basó en dos estudios, un estudio tipo ECA de fase III (Lilly et al. 2010) y un análisis preliminar de un estudio de fase II (Ottmann et al. 2007). El ECA de fase III evaluó dos regímenes de tratamiento con dasatinib: 140 mg una vez al día versus 70 mg dos veces al día, en 84 pacientes con LLA Ph+ y resistencia o intolerancia a imatinib; y reportó que ambos regímenes tuvieron similar eficacia y seguridad (Lilly et al. 2010). Por otro lado, el estudio de fase II denominado START-L, presentó los resultados de eficacia, seguridad y tolerabilidad de dasatinib 140 mg en 36 pacientes con LLA Ph+ resistentes o intolerantes a imatinib (Ottmann et al. 2007). Este último estudio fue incluido como parte de la evidencia del presente dictamen.

### Análisis crítico

En relación con la calidad metodológica de la GPC del NCCN, se observó que en la publicación no se brinda información sobre el periodo de tiempo en el que se realizó la búsqueda de la evidencia, y tampoco se menciona que la guía haya sido revisada por pares externos antes de su publicación. Entre las fortalezas de la guía, se observó que la guía describió claramente los criterios de selección de la evidencia, las fortalezas y limitaciones de la evidencia, la formulación de las recomendaciones, la relación entre las recomendaciones y la evidencia, y el proceso de actualización del documento. En relación con el conflicto de interés, siete de los 41 autores reportaron haber recibido retribuciones económicas por participar de las juntas de monitoreo de seguridad de datos, dar asesoramiento científico, o haber trabajado para la empresa farmacéutica Bristol-Myers Squibb, fabricante de dasatinib.

**European Society for Medical Oncology (ESMO). “Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up”** (Hoelzer et al. 2016).

La presente guía elaborada por ESMO de Europa, tuvo el objetivo de brindar información actualizada sobre el manejo de la LLA, e incluir recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad. La elaboración de la guía se realizó de acuerdo con los procedimientos estándar utilizados por ESMO (ESMO 2021).

La gradación de la evidencia y de las recomendaciones se realizó con un sistema adaptado del *Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System*<sup>12</sup>. De esta manera los niveles de la evidencia fueron:

- I, cuando la evidencia proviene de, por lo menos, un ECA grande de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o MA de ECA bien desarrollados sin heterogeneidad.
- II, cuando la evidencia proviene de ECA pequeños o grandes con sospecha de sesgo (baja calidad metodológica) o MA de ECA con esas características o de ensayos con heterogeneidad demostrada.
- III, cuando la evidencia proviene de estudios de cohorte prospectivos.
- IV, cuando la evidencia proviene de estudios de cohorte retrospectivos o caso-control; y
- V, cuando la evidencia proviene de estudios sin grupo control, reporte de casos, opiniones de expertos.

Los niveles de recomendación fueron:

- A, cuando la recomendación se basó en evidencia fuerte de eficacia con un beneficio clínico sustancial, fuertemente recomendado.
- B, cuando la recomendación se basó en evidencia fuerte o moderada de eficacia, pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado.
- C, cuando la recomendación se basó en evidencia insuficiente de eficacia o el beneficio no sobrepasa el riesgo o las desventajas (EA, costos), recomendación opcional.
- D, cuando la recomendación se basó en evidencia moderada contra la eficacia o de un desenlace adverso, generalmente no recomendado; y
- E, evidencia fuerte contra la eficacia o de un desenlace adverso, nunca recomendado.

Adicionalmente, los autores de la guía detallan que las recomendaciones sin gradación fueron consideradas prácticas clínicas estándar justificadas por los expertos y el equipo de ESMO.

## Recomendación

La GPC brinda una recomendación para el tratamiento de pacientes con LLA resistente/recaída que establece que:

- En pacientes adultos con LLA resistente/recaída, no se ha establecido una terapia estándar de re-inducción, comúnmente se usan medicamentos nuevos (no se

<sup>12</sup> Disponible en: <https://doi.org/10.1086/656735>



especifica cuáles) (Prácticas clínicas estándar justificadas por los expertos y el equipo de ESMO).

Los autores de la guía no reportan los estudios que sustentaron esta recomendación; pero señalan que se deben ofrecer los TKI de nueva generación a pacientes con LLA Ph+ y recaída, de acuerdo con los resultados del análisis mutacional del BCR-ABL1 del paciente. Adicionalmente, los autores indican que los pacientes que no responden al tratamiento con imatinib pueden responder a dasatinib, u a otros TKI; y que los TKI son una mejor opción, comparados con el tratamiento repetitivo con quimioterapia mielosupresora, a pesar de los EA asociados a estos, porque preservan el estado funcional y son mejor tolerados por los pacientes longevos. Finalmente, los autores señalan que no existe evidencia que muestre que los TKI generen un beneficio, luego de la recaída, en la sobrevida a largo plazo, y que la mayoría de los pacientes tendrán que recibir un trasplante de células progenitoras.

### Análisis crítico

En relación con la calidad metodológica de la GPC de ESMO, se observó que en la publicación no se describen claramente los métodos empleados en la búsqueda sistemática de la evidencia, los criterios de selección de la evidencia, ni se muestra claramente la relación entre la evidencia y las recomendaciones. Esto último, porque no se presentan los estudios que fueron analizados para emitir la recomendación. Entre las fortalezas de la guía, se observó que la guía pasó por una revisión de expertos externos antes de su publicación, y que detalla el proceso de actualización de la guía. Sobre el conflicto de interés, tres de los seis autores reportaron haber brindado asesorías o recibido fondos y/o honorarios de empresas farmacéuticas, y uno de ellos reportó haber sido asesor de la empresa fabricante de dasatinib.

## ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

### Scottish Medicines Consortium (SMC). “Dasatinib, 20mg, 50mg, 70mg tablets (Sprycel®) No. (371/07)” (SMC 2007)

La presente ETS tuvo como objetivo evaluar el uso de dasatinib para el tratamiento de pacientes adultos con LLA Ph+ con resistencia o intolerancia a una terapia previa en Escocia. Es importante mencionar que para el SMC, dasatinib fue considerado un medicamento huérfano<sup>13</sup>. En el documento no se brindan referencias bibliográficas sobre la evidencia analizada por los evaluadores del grupo de SMC, pero se describe información sobre la eficacia, seguridad y efectividad de dasatinib que fue analizada por

<sup>13</sup> Medicamento con estatus de huérfano designado por la EMA (afecciones que afectan a menos de 2500 personas en una población de 5 millones) o un medicamento para tratar un tamaño equivalente de población independientemente de si tiene el estatus de huérfano.



los autores de la ETS. Asimismo, el grupo de SMC consideró los resultados de un análisis económico realizado por el fabricante de dasatinib.

Luego del análisis de la evidencia, el SMC dio una recomendación en contra del uso de dasatinib (20 mg, 50 mg, 70 mg) en el sistema de salud escocés para el tratamiento de adultos con LLA Ph+ y resistencia o intolerancia a una terapia previa.

El SMC tomó en consideración los resultados de un estudio de fase II no comparativo de etiqueta abierta que evaluó pacientes con LLA Ph+ con resistencia o intolerancia a imatinib. Adicionalmente, reportó que el 50 % de los pacientes alcanzó una respuesta hematológica general<sup>14</sup> (RHG), y el 42 % alcanzó una respuesta hematológica mayor<sup>15</sup> (RHMa) (no se brinda la referencia bibliográfica del estudio). En relación con la seguridad de dasatinib, el SMC indica que los EA no hematológicos más frecuentemente reportados en el ensayo clínico (incluyendo a los pacientes con LMC Ph+) fueron EA gastrointestinales, eventos de retención de fluidos, dolor de cabeza, dolor musculoesquelético, fatiga, astenia, urticaria, disnea, y pirexia. La mayoría de los EA fueron considerados relacionados con el tratamiento. El SMC también indicó que el 23 % de los pacientes que recibió dasatinib presentó hemorragias. El SMC también tuvo en consideración el Informe de Evaluación Pública Europea<sup>16</sup> (EPAR por sus siglas en inglés), en el que se señala que, en relación con el uso de dasatinib los riesgos identificados son manejables, y que la información de seguridad a largo plazo del tratamiento es un vacío importante.

En el análisis económico, el SMC indicó que la empresa fabricante de dasatinib no presentó un análisis económico formal de dasatinib en pacientes con LLA Ph+. En su lugar, el fabricante asumió que los pacientes con LLA Ph+ eran similares a los pacientes con LMC y estimó que el costo por un año de vida ajustado por calidad (QALY por sus siglas en inglés) sería de £ 63,727, que fue considerado alto por los autores de la ETS. Además, el SMC consideró que la asunción realizada por el fabricante de dasatinib no era una afirmación realista, debido a que la LMC y la LLA difieren en términos del curso de la enfermedad y de la población de pacientes afectados.

El SMC decidió dar una recomendación en contra del uso de dasatinib para el tratamiento de adultos con LLA Ph+ y resistencia o intolerancia a una terapia previa. La decisión se debió, principalmente, a la falta de un análisis económico en pacientes con LLA Ph+. Asimismo, el grupo de SMC tuvo en consideración lo señalado en el EPAR,

<sup>14</sup> En la ETS del SMC se define como cualquier respuesta hematológica (completa, sin evidencia de leucemia, mayor o mínima).

<sup>15</sup> En la ETS del SMC se define como una respuesta hematológica completa o no evidencia de leucemia.

<sup>16</sup> Conjunto de documentos que describen la evaluación de un medicamento autorizado a través del procedimiento centralizado y que incluye la información del producto, publicado en el sitio web de la Agencia Europea de Medicamentos.

en relación con la falta de información sobre la seguridad del uso de dasatinib a largo plazo.

**Comissão nacional de incorporação de tecnologias no sus (CONITEC). "Dasatinibe para adultos com leucemia linfoblástica aguda cromossomo Philadelphia positivo resistentes/intolerantes ao mesilato de imatinibe N°584"** (CONITEC 2020)



La presente ETS evaluó una solicitud de ampliación de uso de dasatinib para el tratamiento de pacientes adultos con LLA Ph+ resistente/intolerante al mesilato de imatinib. La ETS tuvo el propósito de evaluar la eficacia, seguridad y el impacto presupuestario de dasatinib en pacientes adultos con LLA Ph+ resistente al mesilato de imatinib desde la perspectiva del sistema de salud de Brasil. Para ello, el CONITEC analizó la evidencia proveniente de un ECA de fase III CONSORT (Lilly et al. 2010), dos estudios de fase I/II (Sakamaki et al. 2009; Ottmann et al. 2007), y un análisis económico realizado por los autores de la ETS.



El CONITEC, luego del análisis de la evidencia, decidió por unanimidad recomendar que el uso de dasatinib no debe extenderse en adultos con LLA Ph+ resistente/intolerante al mesilato de imatinib.

El CONITEC consideró que la evidencia proveniente del ECA de fase III (Lilly et al. 2010), dos estudios de fase I/II (Sakamaki et al. 2009; Ottmann et al. 2007), era de muy baja calidad para todos los desenlaces evaluados (sobrevida global, supervivencia libre de progresión, respuesta hematológica y respuesta citogenética). Esto debido al alto riesgo de sesgo y la baja precisión de los resultados a causa del pequeño tamaño de muestra; y en el caso de los estudios de fase I/II, debido a la falta de un grupo de comparación. En el análisis de eficacia, el CONITEC señaló que, solo el ECA de Lilly et al. analizó los desenlaces de supervivencia global (SG) y la SLP, y no reportó diferencias estadísticamente significativas para estos desenlaces entre el grupo de dasatinib 140 mg/día versus dasatinib 70 mg dos veces al día (SG HR: 1.26 [IC 95 %: 0.78 a 2.04]; SLP HR: 0.92 [IC 95 %: 0.58 a 1.47]) (Lilly et al. 2010). Por otro lado, los autores de la ETS indicaron que de acuerdo al estudio de Ottman et al., que será descrito más adelante, la SLP fue de 3.3 meses (Ottmann et al. 2007).



Adicionalmente, el CONITEC indicó que más del 30.0 % de los pacientes, independientemente del estudio, alcanzó una RHMa; la tasa de ausencia de leucemia fue variable dependiendo del estudio (5.0 a 41 %). La respuesta citogenética fue alcanzada por más del 50 % de los pacientes analizados, independientemente del estudio; y que la respuesta citogenética completa (RCC) fue también variable entre los estudios (14 % a 50 %). Los autores de la ETS también señalaron que los EA de grado 3 y 4 frecuentes fueron los hematológicos serios (anemia, leucopenia, trombocitopenia

y neutropenia). Además, describen que en el estudio de Lilly et al., el 10 % de los participantes del grupo de dasatinib con 140 mg una vez al día y el 23 % de los participantes del grupo de dasatinib con 70 mg dos veces al día tuvo que reducir la dosis del medicamento; y que poco más del 30 % de las personas, independientemente del grupo analizado, interrumpió el tratamiento (Lilly et al. 2010). Por otro lado, en el estudio de Sakamaki et al., que evaluó dasatinib 70 mg dos veces al día, el 38.5 % de los participantes se sometió a una reducción de la dosis y otro 46 % tuvo que suspender su uso (Sakamaki et al. 2009). El CONITEC también tuvo en consideración que en la etiqueta comercial de dasatinib se señala que este medicamento está asociado a trombocitopenia, anemia, y neutropenias serias.

En el análisis de impacto presupuestario, el CONITEC consideró un horizonte de cinco años y los costos consideraron un régimen de tratamiento de dasatinib 140 mg una vez al día (una pastilla de 100 mg y dos de 20 mg). De esta manera, el comité de CONITEC estimó que el costo anual del tratamiento con dasatinib, considerando el precio disponible en el sistema integrado de administración de servicios generales, sería de R\$ 35,010.00. Adicionalmente, el CONITEC indicó que, teniendo en cuenta el número de pacientes elegibles para tratamiento (de 313 a 522 pacientes), después de la resistencia/intolerancia al mesilato de imatinib, el aumento del presupuesto por la ampliación de uso de dasatinib podría variar entre R\$ 20.921.668 18 y R\$ 98.479.559,89 en un horizonte temporal de cinco años (2021-2025).

Finalmente, el CONITEC consideró dentro de su análisis de la evidencia, las recomendaciones de tres ETS elaboradas por el NICE, SMC y *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) de Australia. El CONITEC detalla que, NICE no realizó un documento técnico específico para el uso de dasatinib en pacientes con LLA Ph+, el SMC brindó una recomendación en contra del uso de dasatinib en pacientes con LLA Ph+, y el PBAC recomendó la inclusión de dasatinib para el tratamiento de pacientes con LLA Ph+ o BCR-ABL, que son resistentes o que han recaído luego de un tratamiento previo.

El CONITEC decidió no ampliar el uso de dasatinib para pacientes con LLA Ph+ resistente/intolerante al mesilato de imatinib. La no recomendación se debió a la baja calidad de la evidencia disponible, el alto reporte de EA de grado 3 y 4, y la alta tasa de abandono de tratamiento reportada en la evidencia. Adicionalmente, se debe tener en consideración que, no es posible extrapolar estos resultados de costo efectividad a la realidad de EsSalud por tratarse de diferentes contextos económicos y sanitarios.

### iii. ENSAYOS CLÍNICOS

**Ottman et al., 2007. “Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome–positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study” (Ottmann et al. 2007)**

**Identificador de ClinicalTrials.gov: NCT00101595**

La presente publicación muestra los resultados interinos de un estudio de fase II, de etiqueta abierta, sin grupo control, multicéntrico, denominado START-L. Este estudio fue considerado en la evidencia por ser el estudio pivotal de dasatinib en pacientes con LLA Ph+ resistente o intolerante a imatinib, que conllevó a su aprobación de uso por la FDA y la EMA. El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de dasatinib 140 mg en pacientes con LLA Ph+ resistente o intolerante a imatinib, o con crisis blástica linfoide de LMC resistente o intolerante a imatinib.

El estudio START-L incluyó pacientes con LLA Ph+ y pacientes con LMC; pero que en la presente publicación solo se presentan los resultados de los pacientes con LLA Ph+. Los autores, además, indicaron que en esta publicación se presentan los resultados de un análisis interino formal, es decir considerado en el protocolo del estudio (documento no disponible), luego de seis meses de seguimiento; y los resultados de una extensión del seguimiento de un mínimo de 8 meses. El estudio fue financiado con un fondo de investigación brindado por Bristol-Myers Squibb, empresa fabricante de dasatinib.

Los criterios de inclusión del estudio fueron pacientes con edad mayor o igual a 18 años con LLA Ph+ resistente o intolerante a imatinib, previamente tratados con una quimioterapia de inducción estándar o una quimioterapia de consolidación. Los pacientes fueron considerados resistentes a imatinib si presentaban progresión de la enfermedad o falta de respuesta al tratamiento con imatinib, luego de un mínimo de cuatro semanas de terapia a una dosis  $\geq 600$  mg/día. La recaída de blastos, mientras el paciente se encontraba en tratamiento, fue considerada progresión de la enfermedad. Por otro lado, los pacientes fueron considerados intolerantes a imatinib sólo si toleraban una dosis menor a 400 mg/día o si presentaban toxicidad posiblemente relacionada a imatinib a una dosis menor o igual a 400 mg/día que genere la discontinuación de la terapia. Adicionalmente, los pacientes debían tener una función renal y hepática adecuada; así como un estado funcional según *Eastern Cooperative Oncology Group*<sup>17</sup> (ECOG) igual a dos. Los criterios de exclusión fueron terapia previa con dasatinib, terapia con imatinib en los últimos siete días de iniciado el estudio, enfermedad

<sup>17</sup> Escala que valora la calidad de vida del paciente oncológico. La escala ECOG se puntúa de 0 a 5: ECOG 0, asintomático, actividad normal; ECOG 1, sintomático, puede deambular; ECOG 2, encamado < 50 % día, asistencia mínima; ECOG 3, encamado > 50 % día, asistencia notable; ECOG 4, encamado todo el día, gravemente limitado; ECOG 5, fallecido.

cardiovascular significativa no controlada o historia de un desorden hemorrágico no relacionado a la LLA Ph+.

Los desenlaces primarios fueron las tasas de RHMa y la RHG en pacientes con LLA Ph+ resistente a imatinib. Los desenlaces secundarios fueron las tasas de RHMa (definida como una RHC<sup>18</sup> o no evidencia de leucemia) y RHG (definida como la mejor RHC, no evidencia de leucemia o una respuesta hematológica mínima<sup>19</sup> [RHM<sub>i</sub>]) en pacientes con intolerancia a imatinib, duración de todas las respuestas hematológicas, las tasas de respuesta citogenética (definida por la prevalencia de metafases Ph+ en una muestra de aproximadamente 20 metafases), y la seguridad y tolerabilidad a dasatinib. También se reportó la mediana de la SLP de los pacientes del estudio, luego de los ocho meses de seguimiento.

Las respuestas hematológicas a dasatinib se evaluaron cada siete días, realizando el conteo completo de células sanguíneas. Las respuestas citogenéticas fueron evaluadas por aspirados/biopsias de la médula ósea cada mes, durante los primeros tres meses, y luego, cada tres meses. La evaluación de los EA se realizó cada semana durante las primeras ocho semanas de tratamiento y luego, cada dos semanas. La toxicidad fue evaluada de acuerdo con las definiciones de la *The National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) Versión 3.0.

Dasatinib 70 mg fue administrado por vía oral inicialmente dos veces al día. Luego de un ciclo de tratamiento (cuatro semanas), la dosis pudo ser ajustada. Se permitió la ingesta de dasatinib 100 mg al día si los pacientes presentaban alguna de las siguientes características: incremento del porcentaje de blastos en dos mediciones hematológicas consecutivas de una semana de diferencia; no RHC luego de un mes con dasatinib; no RCC luego de tres meses o más del tratamiento con dasatinib; o pérdida de la respuesta alcanzada con dasatinib. La reducción de la dosis de dasatinib y la interrupción fueron permitidas en casos de toxicidad. La administración de dasatinib se realizó hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad intolerable, retiro del consentimiento, o hasta que el investigador y el paciente estuvieron de acuerdo que la discontinuación de la terapia era lo mejor para el paciente. Los pacientes fueron seguidos por 30 días o más, luego de la última dosis de la droga de estudio o hasta que se recuperaran de todos los efectos tóxicos. Durante el estudio no se permitió la aplicación de otros tratamientos para la LLA Ph+. En algunos casos se permitió el uso de hidroxiurea y anagrelida, de acuerdo con los resultados de laboratorio de cada paciente.

<sup>18</sup> Cuando: el conteo de células blancas es menor o igual al límite mayor normal, el conteo absoluto de neutrófilos  $\geq 1000 / \text{mm}^3$ , plaquetas  $\geq 100,000 / \text{mm}^3$ , sin blastos ni promielocitos en sangre periférica, blastos de médula ósea  $\leq 5.0 \%$ ,  $< 5.0 \%$  de mielocitos más metamielocitos en sangre periférica, basófilos en sangre periférica  $< 20.0 \%$ , sin afectación extramedular (incluida la ausencia de hepatomegalia o esplenomegalia).

<sup>19</sup> Cuando:  $< 15.0 \%$  de blastos en médula ósea y sangre periférica,  $< 30.0 \%$  de blastos más promielocitos en la médula ósea y  $< 30.0 \%$  de blastos más promielocitos en sangre periférica,  $< 20.0 \%$  de basófilos en sangre periférica, y sin compromiso extramedular que no sea bazo o hígado

## Resultados

Los autores del estudio describen que 36 pacientes con LLA Ph+ que recibieron al menos una dosis de la droga de estudio fueron incluidos en este análisis preliminar. De ellos, 34 pacientes (94 %) fueron resistentes a imatinib y dos (6 %) fueron intolerantes a imatinib. Los autores indican que, debido al número reducido de participantes enrolados, el análisis se realizó en los pacientes intolerantes y resistentes a imatinib en conjunto.

La mediana de la edad fue 46 años y el 64 % de los pacientes fueron hombres. La mediana de la duración de la LLA antes de empezar el estudio fue de 20 meses. El 44 % de los participantes recibió imatinib por un tiempo menor a un año, 53 % lo recibió por 1 a 3 años, y el 3 % lo recibió por más de tres años. La dosis más alta de imatinib fue mayor a 600 mg y fue recibida por el 47.0 % de los participantes. Además, dentro de los tratamientos previos, el 89 % de los participantes recibió quimioterapia, 8 % recibió interferón y el 42 % recibió trasplante de células madre. La mediana de la duración de la terapia con dasatinib fue de 3.2 meses para todos los participantes, y 8.3 meses para los pacientes que continuaron en el estudio. Asimismo, se debe mencionar que no se encontraron resultados publicados en la página web de *ClinicalTrials.gov*. A continuación, se describen los desenlaces de interés para el presente dictamen:

### Sobrevida libre de progresión (SLP)

La mediana de la SLP fue de 3.3 meses, luego de ocho meses de seguimiento. No se reportan los resultados para este desenlace luego de seis meses de seguimiento (análisis interino formal).

### Eventos adversos (EA)

En relación con el perfil de seguridad de dasatinib, luego de ocho meses de seguimiento, el 31 % de los pacientes reportó al menos un EA, y los EA más frecuentes fueron diarrea (31 %), pirexia (25 %), náusea (22 %) y astenia (19 %). El reporte de al menos un EA de grado 3 y 4 se dio en el 11.0% de los pacientes del estudio, y los EA de grado 3 y 4 más frecuentes fueron neutropenia febril (11 %), diarrea (8 %) y astenia (8 %). Los autores del estudio no indicaron si consideraban o no si los EA más frecuentes, o los EA de grado 3 y 4, estuvieron relacionados con el tratamiento. Además, los autores reportaron que sólo el 25 % (9/36) de los pacientes quedaban en el estudio a los 8 meses de seguimiento. En otras palabras, el 75.0% discontinuó el tratamiento. Las principales razones para la discontinuación del tratamiento, mencionadas por los autores del estudio fueron la progresión de la enfermedad (47 %; 17/36), y la muerte (11 %; 4/36). Dos de los cuatro pacientes que fallecieron mostraron evidencia de progresión de la enfermedad antes de morir. Los autores del estudio, además, indicaron que la causa de muerte de los cuatro pacientes, en general, se dio por el empeoramiento de su estado, sospecha de progresión al sistema nervioso central, de aspergilosis pulmonar, y de neumonía/efusión pleural. Estas causas fueron consideradas, por los investigadores del

estudio, como no relacionadas con el medicamento de estudio. Adicionalmente, dos (6 %) pacientes discontinuaron el tratamiento debido a toxicidad de la droga de estudio, por erupción cutánea y toxicidad gastrointestinal, respectivamente. De los 4 pacientes restantes, 3 (8 %) se sometieron a trasplante de células progenitoras, mientras que el cuarto (3 %) experimentó un deterioro de su condición, pero sin progresión. En la publicación, no se brinda información sobre el reporte de EAS, y en la pág. de clinicaltrials.gov<sup>20</sup> no se encuentran publicados los resultados del estudio.

### Análisis crítico

La publicación de Ottman et al., fue considerada en la evidencia del presente dictamen porque representa el estudio que sustentó la aprobación, de la EMA y FDA, de dasatinib (sin quimioterapia) para pacientes con LLA Ph+ resistente o intolerante a una terapia previa (estudio pivotal). No obstante, debe tenerse en cuenta que al tratarse de un ensayo clínico de fase II; los cuales se realizan para comprobar la actividad terapéutica, medir la eficacia de manera preliminar y obtener información sobre los EA por el uso de un medicamento. Además, al carecer de un grupo de comparación, sus resultados son preliminares y no se puede determinar que la causa de los mismos sea por la intervención en estudio. Por estas razones, los resultados de un estudio de fase II debe ser confirmada con un ECA de fase III, de preferencia doble ciego y con un periodo de tiempo largo, que evalúe la eficacia y seguridad comparativa con un tratamiento convencional del medicamento de interés.

Por otro lado, la no disponibilidad del protocolo del estudio no permite verificar que los resultados del análisis luego de ocho meses de seguimiento, corresponden a un análisis interino o final y que cumple con lo dispuesto en el protocolo. Adicionalmente, la publicación menciona que se realizaron enmiendas al protocolo original del estudio; sin embargo, se desconoce la justificación de estos cambios y si fueron enmiendas mayores (cambio en la metodología de la recolección de datos, cambios en la definición de los desenlaces, cambios en la metodología del análisis, entre otros) que pudieron tener un impacto en la validez de los resultados del estudio.

También se tuvo en consideración que, el estudio fue financiado por un fondo proveniente de la empresa Bristol-Myers Squibb, fabricante de dasatinib. Esto se tuvo en cuenta porque existe evidencia que demuestra que el patrocinio de estudios por parte de farmacéuticas puede aumentar la probabilidad de sesgos a favor del medicamento de interés (Lundh et al. 2017). A esto se suma que, tres de los 12 autores del estudio presentaron conflictos de interés, porque uno reportó haber recibido fondos de la industria, y dos autores trabajaban para la empresa Bristol-Myers Squibb.

<sup>20</sup>Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00101595?term=CA180-015&draw=2&rank=1>

A pesar de las limitaciones, previamente mencionadas, del estudio START-L, se tuvo en consideración los resultados del análisis de seguridad del uso de dasatinib sin quimioterapia del estudio. Así, el alto reporte de EA (31 %), de EA de grado 3 y 4 (11 %) observados en pacientes que recibieron dasatinib (sin quimioterapia) son de relevancia para el presente dictamen. A esto se suma, la alta tasa de discontinuación del tratamiento (75 %), y que el 17 % (6/36) de los pacientes discontinuó el tratamiento por toxicidad o muerte que los autores consideraron no relacionadas al tratamiento; pero que no hay forma de comprobarlo.



**Sakamaki et al., 2009. "Phase 1/2 clinical study of dasatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia or Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia"** (Sakamaki et al. 2009)

**Identificador de ClinicalTrials.gov: NCT00227454<sup>21</sup>**

La publicación de Sakamaki et al., reporta los resultados de dos estudios, uno de fase I y otro de fase II, realizados en pacientes con LMC o LLA Ph+ resistente o intolerante a imatinib. De estos estudios, el estudio de fase I se realizó sólo en pacientes con LMC (n=18), y en el estudio de fase II se analizaron pacientes con LMC (n=22) y LLA Ph+ (n=13) de manera independiente. Para fines del presente dictamen, se describirán solo los resultados del estudio de fase II realizado en pacientes con LLA Ph+ resistente o intolerante a imatinib. El estudio de fase II tuvo el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de dasatinib en pacientes con LMC o LLA Ph+ resistente o intolerante a imatinib. Este estudio fue diseñado por investigadores académicos y representantes de la empresa Bristol-Myers Squibb, fabricante de dasatinib, quienes participaron en la colección y análisis de los datos; sin embargo, no se obtuvo acceso al protocolo de este estudio.

Desde el 2005 hasta el 2007, se enrolaron pacientes con LLA Ph+ y edades entre 20 y 74 años que fueron resistentes o intolerantes a imatinib. Los pacientes fueron considerados LLA Ph+ resistentes a terapias previas, en caso no darse una RHC al menos dos semanas posteriores al inicio del tratamiento o en caso de darse una progresión posterior a una RHC. Se consideró que los pacientes fueron intolerantes a una terapia previa si el grado de toxicidad hematológica fue mayor o igual a 3, toxicidad hematológica de grado 4 persistente de 7 días a más, o cuando la terapia existente no pudo ser dada por otras razones.

El desenlace primario fue la respuesta hematológica en pacientes con LLA Ph+. Además, se evaluó la seguridad del uso de dasatinib. La evaluación de los blastos en sangre periférica se realizó cada dos semanas durante las primeras cuatro semanas y luego, se realizó cada cuatro semanas. La evaluación de la médula ósea se realizó al

<sup>21</sup> En la publicación se indica que el estudio está registrado en la página web de clinicaltrials.com; sin embargo, al realizar la búsqueda no se encuentra ningún registro.





final del estudio. Los eventos adversos fueron evaluados de acuerdo con las definiciones de la CTCAE Versión 3.0 (National Cancer Institute 2006).

Los pacientes con LLA Ph+ recibieron dasatinib 70 mg por vía oral dos veces al día por 12 semanas. La dosis de dasatinib fue reducida si el paciente con LLA Ph+ presentaba neutropenia de grado 4, cuando la densidad de la médula ósea y el porcentaje de blastos eran chequeados a los 15 o más días de iniciado el tratamiento. Por otro lado, las dosis de dasatinib fue incrementada si el paciente con LLA Ph+ presentaba progresión de la enfermedad, incremento en el porcentaje de blastos en la sangre periférica de la reportada 1 o más semanas previas, y cuando la RHC no fue alcanzada luego de 4 o más semanas de tratamiento. Durante el periodo de estudio, el uso de otros tratamientos oncológicos, diferentes a dasatinib, no fueron permitidos; excepto por hidroxycarbamida (por un tiempo de duración no mayor a 14 días) en pacientes con un conteo de glóbulos blancos  $> 50,000/\text{mm}^3$ .



## Resultados

En total, se enrolaron 13 pacientes con LLA Ph+, con una mediana de edad de 64 años. El 69 % (9/13) de los pacientes fueron resistentes a imatinib y el 31 % (4/13) fueron intolerantes a imatinib.

El 54 % de los pacientes recibieron un tratamiento previo de imatinib por menos de un año y, el 46 % lo recibió por uno a tres años. Todos los pacientes fueron tratados previamente con dosis de imatinib de entre 400 a 600 mg/día de imatinib y quimioterapia. El periodo promedio de tratamiento fue de 11 semanas y, la mediana de la dosis recibida fue de 99.05 mg/día. La reducción de la dosis se realizó en el 38.5 % (5/13) pacientes con LLA Ph+ por toxicidad; mientras que el incremento de la dosis se dio en el 7.7 % (1/13) de los pacientes por respuesta insuficiente. A continuación, se describen los desenlaces de interés para el presente dictamen:

## Eventos adversos (EA)

Los autores reportaron que seis (46.3 %) pacientes con LLA Ph+ descontinuaron el tratamiento de estudio prematuramente por respuesta insuficiente y un (7.7 %) lo hizo por EA. En relación con el reporte de EA, en el estudio se dan a conocer los EA reportados por todos los pacientes, considerando aquellos con LMC del estudio fase I y II (n=54), y en los pacientes con LLA Ph+ sólo se brinda información sobre los EA hematológicos. De esta manera, los EA hematológicos de grado 3 y 4 reportados en los pacientes con LLA Ph+ fueron leucopenia (10/13; 77 %), neutropenia (10/13; 77 %), trombocitopenia (8/13; 62 %), y anemia (4/13; 31 %).



### Análisis crítico

El estudio de Sakamaki et al., al igual que el estudio de Ottman et al. previamente descrito, al ser un estudio de fase II, solo puede brindar información preliminar de eficacia clínica y seguridad de dasatinib. Como se indicó previamente, el tamaño de muestra pequeño, y la falta de un grupo de comparación que permita establecer una relación causal entre los resultados y la intervención, ocasionan que los resultados de este estudio sólo puedan ser considerados preliminares y deben ser confirmados con un estudio de fase III.

También se tuvo en consideración que la empresa farmacéutica Bristol-Myers Squibb, fabricante de dasatinib, participó en el desarrollo y análisis del estudio, lo que puede aumentar la probabilidad de sesgos a favor del medicamento de interés (Lundh et al. 2017). A esto se suma que, uno de los 23 autores del estudio presentó conflictos de interés, porque trabajaba para la empresa Bristol-Myers Squibb.

Pese a las limitaciones del estudio de Sakamaki et al., se tomaron en consideración los resultados del análisis de seguridad del uso de dasatinib sin quimioterapia. El estudio reporta que el 38.5 % de los pacientes requirió una reducción de la dosis de dasatinib por toxicidad, el 53.8 % discontinuó el tratamiento por EA o respuesta insuficiente, y el 77 % de los pacientes presentó al menos un EA hematológico de grado 3 y 4.



## V. DISCUSIÓN

El presente dictamen recoge la mejor evidencia científica disponible hasta agosto del 2021 sobre la eficacia y seguridad de dasatinib con o sin quimioterapia, comparado con quimioterapia, en pacientes adultos con LLA Ph+ y resistencia o intolerancia a quimioterapia más imatinib. Los desenlaces de interés fueron la SG, SLP, adherencia al tratamiento, calidad de vida, y reporte de EA.



En la búsqueda de la literatura científica no se identificaron estudios tipo ECA que ayuden a responder a la pregunta PICO de interés para el presente dictamen. No obstante, se identificaron dos GPC (NCCN 2021; Hoelzer et al. 2016), dos ETS (CONITEC 2020; SMC 2007), el estudio pivotal de dasatinib (sin quimioterapia), de fase II sin grupo de comparación, denominado START-L (Ottmann et al. 2007), y el estudio de Sakamaki et al. también de fase II (Sakamaki et al. 2009). Es importante mencionar que no se encontraron estudios que evaluaran el uso de dasatinib con quimioterapia en la población objetivo del presente dictamen.

Las GPC elaboradas por el NCCN y ESMO difieren en sus recomendaciones para el tratamiento de pacientes con LLA Ph+ resistente/recaída. El NCCN recomienda la participación en un ensayo clínico u ofrecer un tratamiento con TKI, con o sin quimioterapia, con el mismo nivel de gradación (categoría 2A<sup>22</sup>), entre otras opciones. En contraste, ESMO indica que, aún no se ha establecido una terapia estándar de reinducción en pacientes con LLA resistente/recaída; pero que comúnmente se usan nuevos medicamentos (no especificados).



La recomendación del NCCN, se basó en evidencia considerada de baja calidad proveniente del ECA de fase III de Lilly et al., que comparó dos regímenes de tratamiento con dasatinib (sin quimioterapia) (Lilly et al. 2010), y el estudio de fase II de Ottmann et al., que evaluó el uso de dasatinib 140 mg (sin quimioterapia) (Ottmann et al. 2007). En cambio, ESMO no brindó información sobre los estudios que sustentaron su recomendación. No obstante, según el proceso de elaboración de la guía de ESMO, los autores realizaron una revisión de la literatura para emitir la recomendación. En ese sentido, es probable que al no encontrar evidencia suficiente que demuestre cuál tratamiento de reinducción es eficaz, ESMO haya decidido establecer que no hay una terapia de reinducción estándar en pacientes con LLA resistente/recaída; y señale que no existe evidencia que demuestre que un TKI genere un beneficio en la sobrevida a largo plazo en pacientes con recaída. Esto queda evidenciado también, con la recomendación del NCCN, que indica entre sus opciones de tratamiento para pacientes con LLA Ph+ resistente/recaída, la participación en un ensayo clínico. De esta manera,



<sup>22</sup> Cuando la recomendación se basaba en evidencia de bajo nivel, consenso uniforme de NCCN que la intervención es apropiada

a pesar de que, el NCCN y ESMO brindan recomendaciones diferentes para el tratamiento de LLA Ph+ resistente o con recaída, ninguna encontró evidencia de calidad en torno al uso de TKI en pacientes con LLA Ph+ resistente o con recaída.

Las ETS del SMC y CONITEC coinciden en dar una recomendación en contra del uso de dasatinib para el tratamiento de adultos con LLA Ph+ resistente o intolerante a una terapia previa o al metilado de imatinib. El SMC no referenció los estudios que sustentaron su recomendación; en cambio el CONITEC basó su decisión en evidencia, considerada de baja calidad, proveniente del ECA de fase III de Lilly et al. (Lilly et al. 2010) y los estudios de fase I/II (sin grupo de comparación) de Sakamaki et al. y de Ottman et al. (Sakamaki et al. 2009; Ottmann et al. 2007).


La decisión del SMC se debió a que la empresa solicitante (fabricante de dasatinib) no presentó un análisis económico en pacientes con LLA Ph+, en su lugar presentó un análisis en pacientes con LMC y asumió que estos grupos de pacientes eran similares. Además, este análisis económico estableció un valor alto por QALY, lo que ocasionó que el SMC no considerara la terapia con dasatinib costo-efectiva. Por otro lado, el CONITEC decidió dar una recomendación en contra del uso de dasatinib porque la evidencia disponible mostraba un alto reporte de EAS, así como altas tasas de abandono del tratamiento y de reducción de dosis entre los pacientes tratados con dasatinib. En relación con el análisis económico, el CONITEC determinó que el uso de dasatinib para pacientes con LLA Ph+ resistente o intolerante al metilado de imatinib, generaría un aumento del presupuesto de más de cuatro veces en un horizonte temporal de cinco años. Es importante resaltar que, los resultados de costo-efectividad de ambas entidades, no se pueden extrapolar a la realidad de EsSalud por tratarse de diferentes contextos económicos y sanitarios.

La autorización de comercialización de la FDA fue mediante una aprobación acelerada y estuvo basada en los resultados del estudio START-L; un estudio de fase II, sin grupo control (Ottman et al. 2007). Es importante resaltar que, el proceso de aprobación acelerada de la FDA permite la aprobación del medicamento para condiciones serias en función a un desenlace subrogado<sup>23</sup> o intermedio<sup>24</sup> y no en un desenlace de relevancia clínica para el paciente como la SG o la calidad de vida. Adicionalmente, este tipo de aprobaciones están sujetas a que el fabricante realice ensayos clínicos confirmatorios sobre el beneficio clínico y la seguridad de la tecnología sanitaria aprobada<sup>25</sup>.


<sup>23</sup> Medición de laboratorio, imagen radiográfica, signo físico u otra medida que se cree que predice el beneficio clínico, pero que no es en si misma una medida del beneficio clínico.

<sup>24</sup> Medida de un efecto terapéutico que se considera razonablemente probable que prediga el beneficio clínico de un fármaco, como un efecto sobre la morbilidad y la mortalidad irreversibles.


<sup>25</sup> <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Expedited-Programs-for-Serious-Conditions-Drugs-and-Biologics.pdf>



En la publicación realizada por Ottman et al., se presentan los resultados preliminares del estudio START-L, luego de ocho meses de seguimiento. Este estudio evaluó 36 pacientes con LLA Ph+, de los cuales el 94 % fue resistente y el 6 % fue intolerante a imatinib. Los pacientes recibieron dos tabletas de 70 mg de dasatinib (sin quimioterapia) para ser un total de 140 mg al día, y se permitió el aumento o reducción de esta dosis. Dentro de los resultados reportados, que no corresponden a los desenlaces principales del estudio, se observa que la SLP fue de 3.3 meses, el 11 % de los pacientes presentó al menos un EA de grado 3 y 4, y el 75 % discontinuó el tratamiento por progresión de la enfermedad (47 %), toxicidad relacionada al tratamiento (6 %) o muerte (11 %), entre otras razones. Las muertes fueron consideradas por los investigadores como no relacionadas con el tratamiento de estudio, aunque esto no es posible de corroborar. Este estudio no evaluó la SG, calidad de vida ni el reporte de EAS.



De igual forma, se tomaron en cuenta los resultados de estudio de fase II elaborado por Sakamaki et al., que analizó 13 pacientes con LLA Ph+, de los cuales el 69 % fue resistente y el 31 % fue intolerante a imatinib, por tres meses, aproximadamente. El 38.5 % de los pacientes requirió una reducción de la dosis de dasatinib por toxicidad, el 53.8 % discontinuó el tratamiento por EA o respuesta insuficiente, y el 77 % de los pacientes presentó al menos un EA hematológico de grado 3 y 4. En este estudio no se analizaron la SG, calidad de vida ni el reporte de EAS.



Ambos estudios, el START-L y el estudio de Sakamaki et al., de fase II y sin grupo de comparación, presentan limitaciones que afectan la validez de sus resultados. Así, al ser estudios de fase II, están diseñados para comprobar la actividad terapéutica, medir la eficacia de manera preliminar y obtener información sobre los EA por el uso de dasatinib. No obstante, estos resultados deben ser considerados como preliminares y deben ser confirmados con un estudio de fase III. Además, estos estudios carecen de un grupo de comparación, lo que impide establecer una relación causal entre los resultados y la intervención del estudio. A esto se suma que, en ambos estudios, hubo autores que trabajaron para la empresa fabricante de dasatinib; el estudio START-L fue financiado por la empresa fabricante; y, en el caso del estudio de Sakamaki et al., la empresa fabricante participó en la colección y análisis de los datos. Todo esto aumenta el riesgo de sesgo a favor de dasatinib (Lundh et al. 2017). Adicionalmente, los protocolos de ambos estudios no se encuentran disponibles al público, lo que impide verificar si los resultados presentados corresponden a un análisis interino o final del estudio y si se cumple con lo dispuesto en el protocolo. Por otro lado, en relación con el desenlace de la SLP, analizado en el estudio START-L, el IETSI no ha encontrado evidencia que sugiera que este desenlace sea un subrogado de la SG o calidad de vida en pacientes con LLA Ph+.

Los resultados del ECA de fase III, CONSORT, de etiqueta abierta, analizado en la ETS del CONITEC, también muestra la alta incidencia de EAS con dasatinib (Lilly et al. 2010).

Este estudio evaluó la eficacia y seguridad de dasatinib 140 mg una vez al día versus dasatinib 70 mg dos veces al día en pacientes con LMC (n=527) o LLA Ph+ (n=84), y con resistencia o intolerancia a imatinib. En el reporte de resultados disponible en la página web de [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)<sup>26</sup> de este estudio se reporta que, en el grupo de dasatinib 140 mg el 75.0 % (228/304) de los pacientes reportó EAS y el 77.4 % (236/305) lo hizo en el grupo de 70 mg dos veces al día. Dentro de los EAS más frecuentemente (mayores del 5.0 %) se reportaron: neutropenia febril (9.2 % versus 9.5 %), anemia (4 % versus 8.2 %), trombocitopenia (6.6 % versus 8.9 %), efusión pleural (11.2 % versus 16.4 %), pirexia (6.9 % versus 12.5 %), neumonía (8.6 % versus 8.9 %). De esta manera, se observa que cerca del 80 % de los pacientes con LLA Ph+ o LMC y resistencia o intolerancia a imatinib, que fueron tratados con dasatinib, reportaron EAS.

Para la toma de decisión se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) hasta la fecha de elaboración del presente dictamen, no existe evidencia proveniente de ECA o RS que evalúe la eficacia y seguridad de dasatinib con o sin quimioterapia, en comparación con quimioterapia, en pacientes adultos con diagnóstico de LLA Ph+ resistente o intolerante a imatinib con quimioterapia, ii) el balance riesgo-beneficio del tratamiento con dasatinib no sería favorable, puesto que con la evidencia disponible, no es posible determinar que dasatinib genere un beneficio para el paciente; y el riesgo se ve acentuado por el alto reporte de EAS y la alta tasa de abandono de tratamiento observadas en pacientes que fueron tratados con dasatinib, iii) actualmente, en EsSalud se cuentan con varias opciones de medicamentos<sup>27</sup> que pueden ser empleados en diferentes esquemas de quimioterapia para pacientes con LLA Ph+ resistente o intolerante a quimioterapia más imatinib, iv) en las ETS de CONITEC y el SMC se brindan recomendaciones en contra del uso de dasatinib para el tratamiento de adultos con LLA Ph+ y resistencia o intolerancia a una terapia previa, v) las GPC del NCCN y ESMO coinciden en señalar que la evidencia disponible sobre el uso de dasatinib en pacientes LLA Ph+ y resistencia o recaída no es de calidad, por lo que ESMO considera que no hay una terapia estándar de reinducción y el NCCN recomienda entre sus opciones de tratamiento, la participación en un ensayo clínico.



<sup>26</sup> Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00123487?term=CA180-035&draw=2&rank=1>

<sup>27</sup> Como daunorrubicina, citarabina (arabinósido de citosina, ara-C), L-asparaginasa o PEG-L-asparaginasa, 6-mercaptopurina, metotrexato, ciclofosfamida, prednisona y dexametasona.

## VI. CONCLUSIONES

- En el presente documento, se evaluó la mejor evidencia científica disponible hasta la actualidad, sobre la eficacia y seguridad de dasatinib con o sin quimioterapia, comparado con quimioterapia, en pacientes adultos con LLA Ph+ y resistencia o intolerancia a la quimioterapia más imatinib.
- La búsqueda sistemática de la evidencia culminó con la selección de dos GPC (NCCN 2021; Hoelzer et al. 2016), dos ETS (CONITEC 2020; SMC 2007), el estudio de fase II START-L, pivotal de dasatinib (Ottmann et al. 2007), y el estudio de fase II de Sakamaki et al. (Sakamaki et al. 2009).
- Las GPC del NCCN y ESMO coinciden en señalar que la evidencia disponible sobre el uso de dasatinib para el tratamiento de los pacientes con LLA Ph+ y resistencia o recaída no es de calidad. Por ello, la ESMO resalta que no hay una terapia estándar de reinducción y el NCCN recomienda, especialmente, la participación en un ensayo clínico.
- Las ETS del SMC y del CONITEC coinciden en dar una recomendación en contra del uso de dasatinib en pacientes con LLA Ph+ con resistencia/recaída a una terapia previa o al mesilato de imatinib. La SMC basó en que la terapia con dasatinib no sería costo-efectiva en este grupo de pacientes; y la CONITEC, en la alta incidencia de EAS, y las altas tasas de abandono del tratamiento y de reducción de dosis observadas en la evidencia analizada.
- Los estudios START-L y de Sakamaki et al., de fase II, presentaron limitaciones (e.g. falta de un grupo de comparación, pequeño tamaño de la muestra y la falta de acceso al protocolo del estudio) que afectan la validez de sus resultados. Aun así, sus resultados sugieren que el perfil de seguridad de dasatinib no puede ser considerado como favorable para los pacientes (altas tasas de eventos adversos, reducción de dosis de dasatinib y discontinuación del tratamiento).
- Actualmente, en EsSalud, se cuentan con varias opciones de medicamentos que pueden ser empleados en diferentes esquemas de quimioterapia para pacientes con LLA Ph+ resistente o intolerante a quimioterapia más imatinib.
- Por lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de dasatinib con o sin quimioterapia en pacientes adultos con LLA Ph+ resistente o intolerante a quimioterapia más imatinib.



## VII. RECOMENDACIONES

El IETSI-EsSalud recomienda el uso de las terapias disponibles en EsSalud para el tratamiento de pacientes adultos con LLA Ph+ resistente o intolerante a quimioterapia más imatinib. Adicionalmente, se recomienda a los especialistas que, en caso de identificar nueva evidencia que responda a la pregunta PICO de interés, envíen sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.





## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ahlbom, A., N. Day, M. Feychting, E. Roman, J. Skinner, J. Dockerty, M. Linet, et al. 2000. «A Pooled Analysis of Magnetic Fields and Childhood Leukaemia». *British Journal of Cancer* 83 (5): 692-98. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1376>.

American Cancer Society. 2018. «Typical Treatment of Acute Lymphocytic Leukemia (ALL)». TREATING ACUTE LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (ALL). 2018. <https://www.cancer.org/cancer/acute-lymphocytic-leukemia/treating/typical-treatment.html>.

ASOFARMA S.A.I. 2011. «LITEDA PROSPECTO». Argentina. <https://www.raffo.com.ar/prospectos/347605alitedapropecto.pdf>.

Avivi, I, y A H Goldstone. 2003. «Bone Marrow Transplant in Ph+ ALL Patients». *Bone Marrow Transplantation* 31 (8): 623-32. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703899>.

Brattås, Marte Karen, Håkon Reikvam, Tor Henrik Anderson Tvedt, y Øystein Bruserud. 2019. «Dasatinib as an Investigational Drug for the Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults». *Expert Opinion on Investigational Drugs* 28 (5): 411-20. <https://doi.org/10.1080/13543784.2019.1597052>.

Buffler, Patricia A., Marilyn L. Kwan, Peggy Reynolds, y Kevin Y. Urayama. 2005. «Environmental and Genetic Risk Factors for Childhood Leukemia: Appraising the Evidence». *Cancer Investigation* 23 (1): 60-75.

Cerchione, Claudio, Franco Locatelli, y Giovanni Martinelli. 2021. «Dasatinib in the Management of Pediatric Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia». *Frontiers in Oncology* 11 (marzo): 632231. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.632231>.

Chang, Jeremy, Dan Douer, Ibrahim Aldoss, Golnaz Vahdani, Ah-Reum Jeong, Zunera Ghaznavi, Sherry Zhang, et al. 2019. «Combination Chemotherapy plus Dasatinib Leads to Comparable Overall Survival and Relapse-Free Survival Rates as Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Philadelphia Positive Acute Lymphoblastic Leukemia». *Cancer Medicine* 8 (6): 2832-39. <https://doi.org/10.1002/cam4.2153>.

Comert, Melda, Yusuf Baran, y Guray Saydam. 2013. «Changes in molecular biology of chronic myeloid leukemia in tyrosine kinase inhibitor era». *American Journal of Blood Research* 3 (3): 191-200.

CONITEC, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias. 2020. «Dasatinibe para adultos com leucemia linfoblástica aguda cromossomo Philadelphia positivo resistentes/intolerantes ao mesilato de imatinibe N°584». Brasilia. [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/20201231\\_Relatorio\\_584\\_Dasatinibe\\_LLA\\_Ph\\_positivo.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/20201231_Relatorio_584_Dasatinibe_LLA_Ph_positivo.pdf).

DeAngelo, D J. 2012. «Managing chronic myeloid leukemia patients intolerant to tyrosine kinase inhibitor therapy». *Blood Cancer Journal* 2 (10): e95. <https://doi.org/10.1038/bcj.2012.30>.

DIGEMID, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, y Ministerio de salud de Perú MINSa. 2013. «Informe técnico dasatinib tableta». Dirección General de



Medicamentos, Insumos y Drogas. Dirección de Acceso y Uso de Medicamentos. URM.  
<http://repositorio.digemid.minsa.gob.pe/xmlui/handle/DIGEMID/79421>.

EMA, European Medicines Agency. 2006. «SCIENTIFIC DISCUSSION». [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/sprycel-epar-scientific-discussion\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/sprycel-epar-scientific-discussion_en.pdf).

EMA, European Medicines Agency. 2020. «SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS: SPRYCEL». [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sprycel-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sprycel-epar-product-information_en.pdf).

EMA, European Medicines Agency. 2021a. «Sprycel». 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sprycel#authorisation-details-section>.

EMA, European Medicines Agency. 2021b. «SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS: NPLATE». [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nplate-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nplate-epar-product-information_en.pdf).

ESMO, European Society for Medical Oncology. 2021. «ESMO Standard Operating Procedures (SOPs) for Clinical Practice Guidelines (CPGs) and ESMO Magnitude of Clinical Benefit (ESMO-MCBS) scores». <https://www.esmo.org/content/download/77789/1426712/1/ESMO-Clinical-Practice-Guidelines-Standard-Operating-Procedures.pdf>.

FDA, Food and Drug Administration. 2006. «Medical Review(s) - Application number: 21-986 & 22-072». [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2006/021986s000\\_Sprycel\\_MedR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/021986s000_Sprycel_MedR.pdf).

FDA, Food and Drug Administration. 2021a. «HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION: NPLATE». [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/125268s168bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125268s168bl.pdf).

FDA, Food and Drug Administration. 2021b. «Sprycel». 2021. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=021986>.

Greaves, M. F., y F. E. Alexander. 1993. «An Infectious Etiology for Common Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood?» *Leukemia* 7 (3): 349-60.

Hoelzer, D., R. Bassan, H. Dombret, A. Fielding, J.M. Ribera, y C. Buske. 2016. «Acute Lymphoblastic Leukaemia in Adult Patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up». *Annals of Oncology* 27 (septiembre): v69-82. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw025>.

IETSI-EsSalud. 2019. «Guía de Práctica Clínica para el manejo inicial de Leucemia Linfoblástica Aguda: Guía en Versión Extensa». Lima: EsSalud. [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/tecnologias\\_sanitarias/GPC\\_LLA\\_Version\\_extensa.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/tecnologias_sanitarias/GPC_LLA_Version_extensa.pdf).

IETSI-EsSalud, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. 2021. «COMPILACION DEL PETITORIO FARMACOLOGICO ESSALUD HASTA RESOLUCIÓN N° 14-2021».



Institute for Health Metrics and Evaluation. 2019. «Global Burden of Disease Results Tool». 2019. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>.

Jabbour, Elias J., Stefan Faderl, y Hagop M. Kantarjian. 2005. «Adult Acute Lymphoblastic Leukemia». *Mayo Clinic Proceedings* 80 (11): 1517-27. <https://doi.org/10.4065/80.11.1517>.

Kumar, Rajiv, y Rajan Kapoor. 2017. «Primary Imatinib Failure Rescued by Dasatinib and Maintained by Reintroduction of Imatinib». *Revista Brasileira De Hematologia E Hemoterapia* 39 (4): 360-63. <https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2017.06.006>.

Larson, Richard A. 2021a. «Induction therapy for Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia in adults - UpToDate».

Larson, Richard A. 2021b. «Treatment of relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia in adults - UpToDate».

Leoni, Veronica, y Andrea Biondi. 2015. «Tyrosine kinase inhibitors in BCR-ABL positive acute lymphoblastic leukemia». *Haematologica* 100 (3): 295-99. <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.124016>.

Lilly, Michael B., Oliver G. Ottmann, Neil P. Shah, Richard A. Larson, Josy J. Reiffers, Gerhard Ehninger, Martin C. Müller, et al. 2010. «Dasatinib 140 Mg Once Daily versus 70 Mg Twice Daily in Patients with Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Who Failed Imatinib: Results from a Phase 3 Study». *American Journal of Hematology* 85 (3): 164-70. <https://doi.org/10.1002/ajh.21615>.

Lundh, Andreas, Joel Lexchin, Barbara Mintzes, Jeppe B. Schroll, y Lisa Bero. 2017. «Industry Sponsorship and Research Outcome». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2: MR000033. <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000033.pub3>.

MINSA, Ministerio de salud de Perú. 2018. «Documento técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el Sector Salud».

Moorman, Anthony V., Lucy Chilton, Jennifer Wilkinson, Hannah M. Ensor, Nick Bown, y Stephen J. Proctor. 2010. «A Population-Based Cytogenetic Study of Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia». *Blood* 115 (2): 206-14. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-07-232124>.

Moorman, Anthony V., Christine J. Harrison, Georgina A. N. Buck, Sue M. Richards, Lorna M. Secker-Walker, Mary Martineau, Gail H. Vance, et al. 2007. «Karyotype Is an Independent Prognostic Factor in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Analysis of Cytogenetic Data from Patients Treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 Trial». *Blood* 109 (8): 3189-97. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-051912>.

National Cancer Institute. 2006. «Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)».

NCCN, National Comprehensive Cancer Network. 2021. «Acute Lymphoblastic Leukemia Version 2.2021». [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/all.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf).

Ottmann, Oliver, Hervé Dombret, Giovanni Martinelli, Bengt Simonsson, Francois Guilhot, Richard A. Larson, Giovanna Rege-Cambrin, et al. 2007. «Dasatinib Induces Rapid



Hematologic and Cytogenetic Responses in Adult Patients with Philadelphia Chromosome–Positive Acute Lymphoblastic Leukemia with Resistance or Intolerance to Imatinib: Interim Results of a Phase 2 Study». *Blood* 110 (7): 2309-15. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-02-073528>.

Pui, Ching-Hon, Leslie L. Robison, y A. Thomas Look. 2008. «Acute Lymphoblastic Leukaemia». *Lancet (London, England)* 371 (9617): 1030-43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60457-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60457-2).

Quispe-B, Edwin Mateo. 2015. «La patogénesis de la leucemia. Una revisión». *Revista del Cuerpo Médico del HNAAA* 8 (2): 94-97. <https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2015.82.205>.

Ravandi, Farhad, Susan O'Brien, Deborah Thomas, Stefan Faderl, Dan Jones, Rebecca Garris, Samuel Dara, et al. 2010. «First Report of Phase 2 Study of Dasatinib with Hyper-CVAD for the Frontline Treatment of Patients with Philadelphia Chromosome–Positive (Ph+) Acute Lymphoblastic Leukemia». *Blood* 116 (12): 2070-77. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-12-261586>.

Sakamaki, Hisashi, Ken-Ichi Ishizawa, Masafumi Taniwaki, Shin Fujisawa, Yasuo Morishima, Kensei Tobinai, Masaya Okada, et al. 2009. «Phase 1/2 Clinical Study of Dasatinib in Japanese Patients with Chronic Myeloid Leukemia or Philadelphia Chromosome–Positive Acute Lymphoblastic Leukemia». *International Journal of Hematology* 89 (3): 332-41. <https://doi.org/10.1007/s12185-009-0260-2>.

Secretaría de Salud de México. 2009. «Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda». [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/142\\_GPC\\_LEUCEMI A\\_LINFOBLASTICA/lmss\\_ER.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/142_GPC_LEUCEMI A_LINFOBLASTICA/lmss_ER.pdf).

Secretaría de Salud de México. 2018. «Diagnóstico y tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en el adulto». <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-IMSS-142-18/ER.pdf>.

Slayton, William B., Kirk R. Schultz, John A. Kairalla, Meenakshi Devidas, Xinlei Mi, Michael A. Pulsipher, Bill H. Chang, et al. 2018. «Dasatinib Plus Intensive Chemotherapy in Children, Adolescents, and Young Adults With Philadelphia Chromosome–Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of Children's Oncology Group Trial AALL0622». *Journal of Clinical Oncology* 36 (22): 2306-14. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.7228>.

SMC, Scottish Medicines Consortium. 2007. «Dasatinib, 20mg, 50mg, 70mg tablets (Sprycel®) No. (371/07)». [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1536/dasatanib\\_sprycel\\_all\\_final\\_april\\_2007\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1536/dasatanib_sprycel_all_final_april_2007_for_website.pdf).

Swerdlow, SH, E. Campo, y N. L. Harris. 2017. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. International Agency for Research on Cancer.


Talpaz, Moshe, Neil P. Shah, Hagop Kantarjian, Nicholas Donato, John Nicoll, Ron Paquette, Jorge Cortes, et al. 2006. «Dasatinib in Imatinib-Resistant Philadelphia Chromosome–Positive Leukemias». *The New England Journal of Medicine* 354 (24): 2531-41. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055229>.



## IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO


### ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed




Base de datos	PubMed ( <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed</a> ) Fecha de búsqueda: 29 de agosto de 2021		Resultado
Estrategia	#1	Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[Mesh] OR Lymphoblastic Leukemia[tiab] OR Acute Lymphoblastic[tiab] OR Lymphoblastic Lymphoma[tiab] OR Lymphocytic Leukemia[tiab] OR Acute Lymphocytic[tiab] OR Precursor Cell[tiab] OR Philadelphia Chromosome- Positive[tiab] OR Philadelphia Positive[tiab]	73123
	#2	Dasatinib[Mesh] OR Dasatinib[tiab] OR Sprycel*[tiab]	3963
	#3	#1 AND #2	624

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en LILACS



Base de datos	LILACS ( <a href="https://lilacs.bvsalud.org/es/">https://lilacs.bvsalud.org/es/</a> ) Fecha de búsqueda: 29 de agosto de 2021		Resultado
Estrategia	#1	MH Dasatinib OR Dasatinib OR Sprycel\$ [Words]	22

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en The Cochrane Library



Base de datos	Cochrane Library ( <a href="https://www.cochranelibrary.com/">https://www.cochranelibrary.com/</a> ) Fecha de búsqueda: 29 de agosto de 2021		Resultado
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees	1173
	#2	(Lymphoblastic NEAR/2 Leukemia):ti,ab,kw	3131
	#3	(Acute NEAR/2 Lymphoblastic):ti,ab,kw	2814
	#4	(Lymphoblastic NEAR/2 Lymphoma):ti,ab,kw	1290
	#5	(Lymphocytic NEAR/2 Leukemia):ti,ab,kw	1945
	#6	(Acute NEAR/2 Lymphocytic):ti,ab,kw	321
	#7	(Precursor NEAR/1 Cell):ti,ab,kw	1278
	#8	(Philadelphia NEAR/1 Chromosome-Positive):ti,ab,kw	296
	#9	(Philadelphia NEAR/1Positive):ti,ab,kw	2266
	#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	7037
	#11	MeSH descriptor: [Dasatinib] explode all trees	113
	#12	Dasatinib:ti,ab,kw	469
	#13	Sprycel*:ti,ab,kw	49
	#14	#11 OR #12 OR #13	469
	#15	#10 AND #14	91

