



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 026-DETS-IETSI-2023**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE PONATINIB PARA EL TRATAMIENTO
DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA MIELOIDE
CRÓNICA, MUTACIÓN T315I POSITIVA, EN FASE CRÓNICA,
ACELERADA O BLÁSTICA
(ACTUALIZACIÓN)**



Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías
en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE DISPOSITIVOS MÉDICOS Y
EQUIPOS BIOMÉDICOS – SDEDMyEB**



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

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Junio, 2023

EQUIPO REDACTOR

1. Estela Yajaira Malaver Meza - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Estela Yajaira Malaver Meza - sub gerente (e), Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. Rubén Arturo Aguirre Ipenza - director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación. IETSI - EsSalud.
4. Edda Leslie Salamanca Pacheco - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.



CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a la tecnología evaluada.

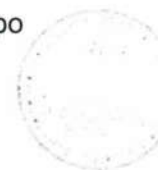


FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI – EsSalud. Eficacia y seguridad de ponatinib para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica, mutación T315I positiva, en fase crónica, acelerada o blástica (Actualización). Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 026-DETS-IETSI-2023. Lima, Perú. 2023.



RESUMEN

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021 y ampliada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022, se ha elaborado el presente dictamen, el que expone la actualización del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 20-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018 *"Eficacia y seguridad de ponatinib para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica, mutación T315I positiva, en fase crónica, acelerada o blástica"* (IETSI-EsSalud 2018), publicado en junio de 2018.

A modo de antecedente, el Dictamen Preliminar N° 20-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018, concluye que ponatinib no demostró un beneficio clínico adicional comparado con la mejor terapia de soporte (hidroxiurea, interferón alfa) en pacientes con leucemia mieloide crónica, mutación T315I positiva, en fase crónica, acelerada o blástica, en términos de desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, como la supervivencia global (SG) o la calidad de vida. La principal evidencia para elaborar esta conclusión provino del ensayo clínico (EC) de fase 2 conocido como PACE, el cual mostró que la eficacia de ponatinib en la población de interés era incierta y que, además, existía una alta incidencia de eventos adversos (EA) serios (EAS) relacionados con el medicamento. Además, según la información proveniente del seguimiento post comercialización del fármaco, se evidenciaba un riesgo potencial de daño, concluyéndose que existe una alta incertidumbre en relación al perfil riesgo/beneficio de ponatinib en la población del mencionado dictamen.

Considerando que desde junio de 2018 a la fecha se ha publicado evidencia adicional que merece ser evaluada en el contexto de la pregunta PICO establecida en el Dictamen Preliminar N° 20-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018, el Dr. José Luis Untama Flores, médico especialista en hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) de la Red Prestacional Rebagliati, siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de reconsideración de aprobación de uso de ponatinib.

La pregunta PICO (acrónimo de P=población, I=intervención, C=comparador y O=outcome o desenlace) establecida en el Dictamen Preliminar N° 20-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018 es la siguiente:



Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

P	Paciente adulto con diagnóstico de leucemia mieloide crónica, Philadelphia positiva, mutación T315I positiva, en fase crónica, fase acelerada o crisis blástica*
I	Ponatinib VO 45 mg/diario
C	Mejor terapia de soporte (hidroxiurea, interferón alfa)
O	Sobrevida global Eventos adversos (toxicidad) Calidad de vida Progresión de enfermedad Respuesta molecular y citogenética

* Pacientes en lista de espera para trasplante de progenitores hematopoyéticos, no candidatos a trasplante o con recaída post-trasplante.

II. ASPECTOS GENERALES

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa que produce la expansión clonal de células diferenciadas de la línea mieloide, provocada por la producción incontrolada de una proteína cinasa única BCR-ABL1 (Stegman JL et al., 2020; Van Etten R, 2022). La LMC representa del 15 al 20 % del total de las leucemias en adultos, con una incidencia mundial entre 1 y 2 casos por 100 000 habitantes por año. (Romero, 2020; ACS, 2019). En el Perú, de acuerdo con el Registro de Cáncer de Lima Metropolitana en el año 2004, la LMC representó la sexta causa de muerte por cáncer, representando el 4.5 % del total de defunciones (Navarro Cabrera et al, 2010).

En más del 90 % de los casos de LMC, existe una fusión anormal de dos genes: BCR (en el cromosoma 22) y ABL1 (en el cromosoma 9) que da como resultado al gen de fusión BCR-ABL1, el cual origina un cromosoma 22 anormal llamado cromosoma Filadelfia (Ph). Este gen en el Ph produce una proteína llamada también BCR-ABL1, con actividad catalítica de tirosina cinasa desregulada, la cual es la principal implicada en la patogénesis de la LMC (Van Etten R, 2022).

Clínicamente, la LMC puede presentarse en tres fases, la fase crónica (LMC-FC), la fase acelerada (LMC-FA) y la fase de crisis blástica (LMC-CB) (Jabbour y Kantarjian, 2020). La fase crónica es la más frecuente, presentándose en el 85 % de casos de LMC, siendo asintomática hasta en un 50 %. La fase acelerada produce la aparición de síntomas constitucionales que coinciden con un aumento de leucocitos en sangre periférica. Mientras que la fase de crisis blástica se presenta como una condición similar a la

leucemia aguda, en la que los blastos mieloides o linfoides proliferan de manera descontrolada (Steezman JL et al., 2020; Van Etten R, 2022).


Las opciones de tratamiento para la LMC son el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TACMH), el tratamiento farmacológico con inhibidores de tirosina cinasa (TKI) o el tratamiento paliativo con citotóxicos (hidroxiurea) (Schiffer C, 2022).

El TACMH se recomienda a pacientes con LMC en fase crónica, que han presentado falla al menos a dos TKI o que albergan a la mutación T315I (ESMO, 2017). En la fase avanzada de la LMC, el TACMH se recomienda como una opción en la presentación o progresión de la enfermedad a la fase blástica (NCCN V1.2022).


El uso de los TKI es el tratamiento inicial de elección para los pacientes recién diagnosticados con LMC. En EsSalud, los pacientes con LMC disponen de los siguientes TKI: imatinib (TKI de primera generación), es el medicamento de elección de primera línea de tratamiento; dasatinib (TKI de segunda generación [2G]), es el agente de segunda línea de tratamiento; nilotinib (TKI de 2G), ha sido aprobado como medicamento de uso por fuera de petitorio para el tratamiento de pacientes con LMC con resistencia o intolerancia a imatinib y dasatinib, y con mutación T315I negativa (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 070-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016); y bosutinib (TKI de 2G), otro TKI también aprobado como medicamento de uso por fuera de petitorio para el tratamiento de pacientes con LMC con falla y/o intolerancia a imatinib, dasatinib y nilotinib y con mutación T315I negativa (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 025-DETS-IETSI-2021). No obstante, un grupo considerable de pacientes con LMC muestran resistencia al tratamiento con TKI. Es conocido que la principal causa de resistencia a los TKI es la presencia de mutaciones en el gen BCR-ABL1, siendo la mutación T315I la más agresiva que se haya reportado (Carranza 2013). En ese sentido, los especialistas de la institución, sugieren el uso de ponatinib, un TKI de tercera generación aprobado por la Agencia Reguladora de Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés Food and Drug Administration) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés European Medicines Agency) para los pacientes con LMC T315I positiva.

Ponatinib (Iclusig®) es un potente pan-inhibidor del BCR-ABL1 con elementos estructurales, como un triple enlace de carbono-carbono, que proporcionan una unión de gran afinidad a la BCR-ABL1 natural y a las formas mutantes de la cinasa ABL (EMA-2022). Ponatinib inhibe la actividad de tirosina cinasa de ABL y ABL mutante T315I con valores de CI50 de 0,4 y 2,0 NM, respectivamente. (DIGEMID-2022:EE10156/10157; FDA-2022; EMA-2022).


Ponatinib está aprobado por la FDA y por la DIGEMID para el tratamiento de (i) pacientes con LMC en fase crónica con resistencia e intolerancia a al menos dos TKI previos, (ii) pacientes con LMC en fase acelerada o fase blástica, o leucemia linfoblástica aguda (LLA) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) para quienes no están indicados otros TKI, y (iii) pacientes con LMC T315I positiva o LLA Ph+ T315I positiva; y por la EMA para el tratamiento de pacientes adultos con LMC (en fase crónica, acelerada o crisis blástica) o LLA Ph+ que sean resistentes o intolerantes a dasatinib o nilotinib, o en quienes no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib, o en quienes presenten la mutación T315I positiva.



Para la LMC, la dosis inicial recomendada según etiqueta de las tres agencias reguladoras (DIGEMID-2022: EE10156/EE10157, FDA-2022 y EMA-2022) es de 45 mg/día por vía oral, con una reducción a 15 mg/día, al alcanzar un valor $\leq 1\%$ de BCR-ACR1 (DIGEMID-2022: EE10156/EE10157; FDA-2022) o lograr una respuesta citogenética mayor (RCM) (EMA-2022). Los pacientes con pérdida de respuesta, pueden volver a aumentar la dosis de ponatinib a una dosis previamente tolerada de 30 mg/día o 45 mg/día. El tratamiento debe mantenerse hasta la pérdida de respuesta a la dosis, progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable. Asimismo, se debe considerar suspender ponatinib, si no se ha producido una respuesta hematológica completa a los tres meses.



Para la LMC en fase acelerada/crisis blástica, la dosis inicial recomendada de ponatinib es de 45 mg/día por vía oral, la cual debe continuar hasta la pérdida de respuesta o toxicidad inaceptable. En los pacientes con LMC en fase acelerada que hayan logrado una RCM, considerar reducir la dosis de ponatinib.



En relación a los EA descritos en la etiqueta de la FDA y DIGEMID, se advierte que pueden presentarse las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas: eventos arteriales oclusivos (EAO), eventos de tromboembolismo venoso (ETV), insuficiencia cardíaca, hepatotoxicidad, hipertensión, pancreatitis, neuropatía, toxicidad ocular, hemorragia, retención de líquidos, arritmia cardíaca, mielosupresión, síndrome de lisis tumoral, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, deterioro de la cicatrización de heridas y perforación gastrointestinal (DIGEMID-2022: EE10156/EE10157; FDA-2022). Adicionalmente a lo descrito anteriormente, en la etiqueta aprobada por la EMA, se advierte de las siguientes reacciones adversas importantes: aneurismas y disecciones arteriales, reactivación del virus de la hepatitis B (EMA-2022). Cabe agregar que, tanto la FDA como la DIGEMID mantienen la nota de advertencia sobre el perfil de seguridad de ponatinib, sobre "*Eventos arteriales oclusivos (EAO), eventos de tromboembolismo venoso (TEV), falla cardíaca y hepatotoxicidad*" (DIGEMID-2022:EE10156/EE10157; FDA-2022).

En el Perú, ponatinib cuenta con registro sanitario de dos presentaciones otorgado por la DIGEMID (DIGEMID-2022:EE10156/EE10157), bajo la denominación de Iclusig® (Tabla 2). Cabe indicar que, ponatinib no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (MINSa 2018) o del Petitorio Farmacológico de EsSalud (EsSalud 2021).

En la Tabla 2 se muestran los costos estimados del tratamiento con ponatinib (intervención) de 15 mg por paciente, considerándose las dosis y recomendaciones de las etiquetas aprobadas por la FDA, EMA y la DIGEMID para un año de tratamiento. En relación a los costos de ponatinib (intervención) de 45 mg, no se cuenta con dicha información en el sistema informático SAP de EsSalud, ni en el observatorio de precios de la DIGEMID.

Tabla 2. Registro sanitario de Ponatinib en el Perú

Nombre	Registro sanitario	Vigencia	Titular del Registro	Presentación	Costo unitario	Costo del tratamiento
Iclusig® 15 mg	EE10157	02/09/2026	Pint Pharma Perú S.A.C.	Tabletas de 15 mg	S/866.00*	S/ 233'820.0+
						S/ 238'150.0++
Iclusig® 45 mg	EE10156	02/09/2026	Pint Pharma Perú S.A.C.	Tabletas de 45 mg	--	--

Fuente: Obtenido de la página web de DIGEMID. Fecha de acceso: 22 de junio de 2023.

Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>

* Sistema Informático SAP -EsSalud, 2023 (Sistema SAP -EsSalud 2023)

+ Costo del tratamiento para 3 meses (costo diario [3 tabletas de ponatinib 15 mg x 866 soles = 2598 soles] x 90 días), si se considera suspender ponatinib por no lograr respuesta hematológica a los 3 meses.

++ Costo del tratamiento para 9 meses (costo diario [1 tableta de ponatinib 15 mg = 866 soles] x 275 días), si se mantiene la respuesta. Considerando reducción de dosis según se alcance un valor $\leq 1\%$ de BCR-ACR1 en sangre.

Por otro lado, el costo del medicamento hidroxiurea (comparador de la pregunta PICO) de 500 mg, también llamado hidroxycarbamida, es de S/ 0.9197 por tableta según los registros del sistema informático SAP de EsSalud. Según la etiqueta aprobada por la DIGEMID, se recomienda una dosis de ataque de 30 a 60 mg/kg/día y una dosis de mantenimiento de 15 a 30 mg/kg/día, durante un periodo de 6 semanas para evaluar el efecto antineoplásico del medicamento y continuar indefinidamente si se observa respuesta clínica significativa. Sin embargo, no se especifica el periodo de ataque o mantenimiento del tratamiento y ni en que consiste la respuesta clínica significativa. Asimismo, se indica la interrupción del tratamiento con hidroxiurea o hidroxycarbamida, si el recuento de leucocitos disminuye por debajo de 2.500/mm³ o el recuento de plaquetas disminuye por debajo de 100.000/mm³ (DIGEMID-2022: EE05536/EE05357). En tal sentido, tomando en cuenta una dosis de ataque de 50 mg/kg/día por 6 semanas

y un mantenimiento de 20 mg/kg/día hasta un año para un paciente de 75 kg, sin considerar interrupción del tratamiento, se requerirá un aproximado de 1284 tabletas, siendo el costo del tratamiento por año de S/ 1180.89.

Respecto al medicamento interferón alfa (otro comparador de la PICO), precisar que, si bien se encuentra en el Petitorio Farmacológico de EsSalud (EsSalud 2021), no se encuentra disponible en la institución según su verificación en los registros del sistema informático SAP de EsSalud. Los últimos requerimientos de interferón alfa según el sistema informático SAP de EsSalud es: (i) año 2022, para el interferón alfa 2a de 9'000'000UI; (ii) año 2012, para el interferón alfa 2b de 3'000'000UI; y (iii) año 2005, para el interferón alfa 2b de 10'000'000UI.

III. METODOLOGIA

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con el objetivo de actualizar el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 020-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018 "*Eficacia y seguridad de Ponatinib para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica, mutación T315I positiva, en fase crónica, acelerada o blástica*" (IETSI-EsSalud 2018).

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos: PubMed, The Cochrane Library, Web of Science y LILACS. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) incluyendo la National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), el Scottish Medicines Consortium (SMC). Asimismo, se realizó una búsqueda manual en el portal de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), del repositorio institucional de la DIGEMID, del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), de la British Society for Haematology (BSH) y de la European Society for Medical Oncology (ESMO). Finalmente, se realizó una búsqueda manual en la página web del registro de ensayos clínicos (EC) del ClinicalTrials.gov para identificar ensayos clínicos en curso o con resultados que no hayan sido publicados.

Se elaboraron estrategias de búsqueda sensibles en bases de datos bibliográficas y sitios web para obtener la evidencia científica que permita responder a la pregunta PICO. Para ello, se emplearon términos MeSH¹ y descriptores en lenguaje libre, junto con operadores booleanos, acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la

¹ Término MeSH: Es el acrónimo de Medical Subject Headings, es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

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

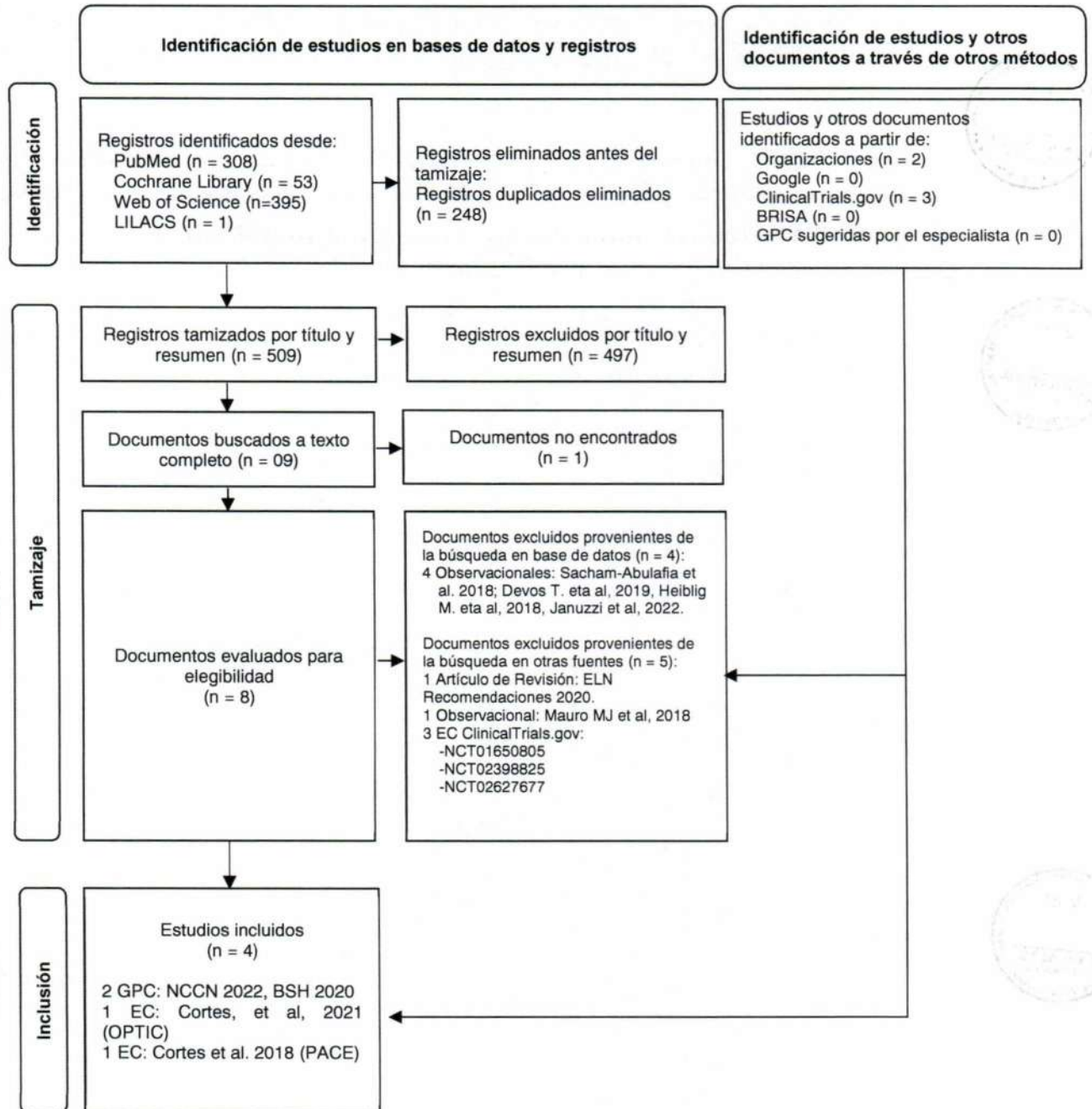
Posteriormente, los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados al aplicativo web del Rayyan (<https://rayyan.ai/>) para una revisión manual por título y resumen.

La selección de los estudios se realizó en una primera fase por dos evaluadores del equipo técnico del IETSI de manera independiente; evaluando los títulos y resúmenes en relación con la pregunta PICO y seleccionando aquellos que serían evaluados a texto completo en una segunda fase por un único evaluador.



IV. RESULTADOS


Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada





GPC: guía de práctica clínica; EC: ensayo clínico; EO: Estudio observacional; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas.
 Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71

Luego de la búsqueda bibliográfica desde junio de 2018 a diciembre de 2022, se incluyeron dos GPC, una elaborada por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN-2022) y una por la British Society for Haematology (BSH-2022), y dos publicaciones correspondientes a dos EC de fase II que incluye a los resultados finales del EC PACE (Cortes et al., 2018) y a los resultados primarios del EC OPTIC (Cortes et al., 2021), los cuales responden a la pregunta PICO.




V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA



Para el presente informe, se realizó una actualización basada en la mejor evidencia disponible del Dictamen Preliminar N° 020-SDEPFyOTS-DETS-IETS1-2018, sobre la eficacia y seguridad de ponatinib en pacientes adultos con diagnóstico de leucemia mieloide crónica, mutación T315I positiva, en fase crónica, acelerada o blástica. El comparador de interés fue la mejor terapia de soporte (hidroxiurea, interferón alfa). Los desenlaces fueron la sobrevida global (SG), eventos adversos (toxicidad), calidad de vida, progresión de la enfermedad y respuesta molecular y citogenética. Como resultado de una búsqueda exhaustiva se identificaron dos GPC (una elaborada por la National Comprehensive Cancer Network – NCCN-2022 y una por la British Society for Haematology – BSH-2020), y dos publicaciones correspondientes a dos EC de fase II que incluye a los resultados finales del EC PACE (Cortes et al., 2018) y a los resultados primarios del EC OPTIC (Cortes et al., 2021).



Sobre las GPC, las dos incluidas (NCCN-2022 y BSH-2020) recomiendan el uso de ponatinib en pacientes adultos con LMC (en fase crónica [FC], fase acelerada [FA] o fase blástica [FB]) y mutación T315I positiva. La guía de la NCCN-2022 recomienda el uso de ponatinib en esta población como una recomendación con categoría 2A². Por su parte, la guía de la BSH-2020 lo recomienda en esta población como una alternativa de tratamiento con un grado 1B³. Cabe precisar que la guía de la NCCN-2022 basó sus recomendaciones en los resultados finales del EC PACE, un estudio de fase II, de etiqueta abierta, de un solo brazo de tratamiento y sin grupo comparador, cuya finalidad fue evaluar los efectos terapéuticos y la toxicidad de ponatinib en una población de pacientes con LMC que incluía un subgrupo de pacientes con mutación T315I positiva. En ese sentido, dicha recomendación debe tomarse con cautela, dado que el diseño del EC PACE no permite establecer la ganancia neta en términos de desenlaces relevantes desde la perspectiva del paciente en la población de interés del presente dictamen frente



² Categoría 2A: basada en un nivel de evidencia bajo y un consenso uniforme de que la intervención es apropiada.

³ Grado 1B: Grado 1 es una recomendación fuerte que significa que la recomendación hará más bien que mal a la mayoría de los pacientes. Grado B significa que las mejores estimaciones de los beneficios y riesgos críticos provienen de ensayos clínicos controlados aleatorizado (ECA) con limitaciones importantes (por ejemplo, resultados inconsistentes, fallas metodológicas, resultados imprecisos, extrapolación de una población o entorno diferente). Es probable que la investigación adicional (si se realiza) tenga un impacto en nuestra confianza en las estimaciones de beneficios y riesgos, y puede cambiar las estimaciones.

a la mejor terapia de soporte. Es importante considerar, que el diseño de etiqueta abierta sin grupo control no permite atribuir completamente al medicamento los resultados obtenidos, dado que podrían estar relacionados con otros factores asociados, tales como los cuidados adicionales a los que fueron sometidos los pacientes en el estudio o al efecto placebo. Por su parte, la guía de la BSH-2020 no precisa la evidencia de soporte considerada en dicha recomendación, lo cual sugiere que el beneficio clínico de ponatinib en la referida guía para los pacientes con LMC con mutación T315I positiva, no está claramente definido y no permite determinar las ventajas de ponatinib sobre la mejor terapia de soporte disponible en EsSalud para la población de la PICO.

Cortes et al., 2018, presentan los resultados finales del EC PACE⁴ (NCT01207440) después de cinco años de seguimiento (corte de datos: 06 febrero de 2017). Brevemente, el estudio PACE fue un EC de fase II, multicéntrico, de etiqueta abierta, de un solo brazo, no controlado, que evaluó los efectos terapéuticos y toxicidad de ponatinib en pacientes con LMC o LLA Ph+ con resistencia o intolerancia a dasatinib o nilotinib o que tenían la mutación T315I+. Los pacientes fueron asignados a una de seis cohortes en función de la enfermedad, de la resistencia/intolerancia (R/I) a dasatinib o nilotinib y la presencia de la mutación T315I+. Todas las cohortes recibieron ponatinib a 45 mg/día por vía oral. El desenlace primario de pacientes con LMC-FC fue la respuesta citogenética mayor (RCM) a los 12 meses, mientras que el desenlace primario del subgrupo de pacientes con LMC-FA y LMC-FB o con LLA Ph+ fue la respuesta hematológica mayor (RHM) a los 6 meses. Los desenlaces secundarios para todos los diagnósticos fueron la respuesta molecular mayor (RMM), duración de la respuesta, sobrevida libre de progresión (SLP), sobrevida global (SG) y la seguridad. Cabe indicar que, desde octubre de 2013, se modificó el protocolo para aplicar reducciones de dosis de ponatinib de 45 mg/día a 30 mg/día o a 15 mg/día, siguiendo las recomendaciones del patrocinador para disminuir el riesgo de eventos arteriales oclusivos (EAO). El tratamiento se continuó hasta la progresión de la enfermedad, intolerancia o decisión del paciente/investigador.

El análisis de los datos finales del estudio PACE después de 5 años de seguimiento (6 febrero de 2017), se realiza con una mediana de seguimiento de 37.3 meses para la población total de pacientes (449 pacientes), asimismo, el tiempo transcurrido desde la primera visita del último paciente inscrito hasta la fecha del análisis fue de 64.1 meses. De los 449 pacientes incluidos, 128 (29 %) corresponden a los pacientes con LMC con mutación T315I positiva, tal como la población de la pregunta PICO del presente dictamen. Así, los principales resultados de los desenlaces de relevancia clínica de interés se presentan a continuación:

⁴ Los resultados del análisis primario del estudio PACE (fecha de corte: 9 de noviembre de 2012) con una mediana de seguimiento de 15 meses, ya fueron comentados y se evaluaron en detalle en el Dictamen Preliminar N° 20-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018.

Tabla 3. Resultados de los desenlaces de relevancia clínica de interés

Desenlaces	LMC en fase crónica		LMC en fase acelerada		LMC en fase blástica	
	Total (n=267)	T315I + (n=64)	Total (n=83)	T315I + (n=18)	Total (n=62)	T315I + (n=46)
RCM	60 %	72 %	49 %	67 %	23 %	29 %
RCC	54 %	70 %	31 %	44 %	18 %	21 %
RHM	-	-	61 %	61 %	31 %	29 %
RMM	40 %	58 %	22 %	33 %	13 %	-
SG	73 %*	66 %*	49 %*	52 %*	9 %***	-
SLP	53 %*	50 %*	22 %*	29 %*	3.7 %** , ***	-

*A los cinco años; **Mediana en meses; ***A los tres años

RCM: respuesta citogenética mayor; RCC: respuesta citogenética completa; RHM: respuesta hematológica mayor; RMM: respuesta molecular mayor; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida libre de progresión

Con respecto a la seguridad, en el EC PACE se encontró que el 100 % de los pacientes del estudio presentaron EA, siendo los EA graves (EAG) más frecuentes (≥ 5 %) en la población total la neumonía (7 %) y la pancreatitis (6 %). Asimismo, se reportó⁵ que la mortalidad en la cohorte de pacientes con LMC-FC T315I+ fue del 28 % (18/64), mientras que en la cohorte de LMC-FA T315I+ fue del 50 % (9/18), y en la cohorte de LMC-FB o LLA Ph+ T315I+ del 85 % (39/46). Los EAS se presentaron en un 61 % (39/64) en los pacientes con LMC-FC T315I+, mientras que en los pacientes con LMC-FA T315I+ se presentó en un 72 % (13/18) y en los pacientes con LMC-FB T315I+ o LLA Ph+ en un 80 % (37/46). Cabe indicar que el 25 % del total de pacientes (111/449) presentaron EAO y el 6 % (27/449) eventos de TEV. Asimismo, la incidencia acumulada de EAO y EAO-Graves en la población total fue del 25 % (111/449) y del 20 % (90/449), respectivamente. La incidencia acumulada de TEV y TEV-Graves en la población total fue del 6 % (27/449) y del 5 % (23/449), respectivamente.

Según lo descrito anteriormente, con los resultados finales luego de cinco años de seguimiento del estudio PACE, no es posible determinar las ventajas de ponatinib sobre la mejor terapia de soporte disponible en EsSalud para la población de la pregunta PICO del presente dictamen. Dado que, este estudio presenta limitaciones en su diseño que no permite atribuir confiablemente los beneficios observados en los desenlaces de alta relevancia clínica a ponatinib. Esto porque, al ser un estudio de fase II, de etiqueta abierta y sin grupo de comparación, los resultados observados en los desenlaces clínicos evaluados podrían estar sesgados por múltiples factores de confusión no controlados, o podrían ser consecuencia de la naturaleza de la enfermedad, del efecto placebo, o de las terapias adicionales a las que fueron sometidos los pacientes.

⁵ Según la página web: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01207440>. Ingresado el 23 de diciembre del 2022.

Además, resaltar que dada la naturaleza de un estudio de fase II, su propósito no fue el de evaluar la eficacia clínica de ponatinib, sino el de comprobar su actividad terapéutica y evaluar su seguridad, así como, determinar la posología y pautas terapéuticas adecuadas de ponatinib, lo cual representa una limitación relevante a considerar. Asimismo, la seguridad sigue siendo un tema de preocupación, dado el incremento de la incidencia acumulada de EAO con el tiempo en la población total (25 % en cinco años de seguimiento).

Cortes et al., 2021, presentan los resultados primarios del EC OPTIC (NCT02467270), un estudio de fase II, aleatorizado, de etiqueta abierta, en pacientes con LMC-FC resistentes a terapia previa con TKI o que tenían la mutación T315I positiva. Este estudio tuvo como objetivo caracterizar la eficacia y seguridad de ponatinib en un rango de tres dosis iniciales (45 mg, 30 mg o 15 mg) para explorar una nueva estrategia de reducción de dosis basada en la respuesta⁶. Así, los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) a una de las tres cohortes de dosis iniciales de ponatinib: 45 mg (n = 94), 30 mg (n = 94) o 15 mg (n = 94), una vez al día por vía oral. Los pacientes con LMC con mutación T315I positiva sometidos a ponatinib de 45mg, dosis solicitada en la pregunta PICO del presente dictamen, fueron en total 25 (27 %). El desenlace primario fue la evaluación del nivel de BCR-ABL1^{IS} ≤ 1 % a los 12 meses. Los desenlaces secundarios de eficacia incluyeron tasas de respuesta molecular, respuesta citogenética y respuesta hematológica, así como la SLP y la SG.

Los resultados publicados en este reporte corresponden a una mediana de seguimiento de 32 meses (corte al 31 de mayo del 2020). De esta manera se observó que la tasa de BCR-ABL1^{IS} ≤ 1 % (RCC) a los 12 meses (desenlace principal) en la cohorte de 45 mg fue del 44.1 % (41/93), mientras que en el subgrupo de pacientes con mutación T315I+ fue del 60 % (15/25). La mediana de SLP y SG no fue alcanzada en la cohorte de 45 mg. No obstante, los autores reportaron que, a los 36 meses, la cohorte de 45 mg presentó una SLP del 73.25 % y una SG del 89.29 %. No se reportaron los datos de SLP y SG en el subgrupo de pacientes LMC T315I+.

Con respecto a la seguridad, se reportó en la cohorte de 45mg⁷ que, el 100 % de los pacientes presentaron EA totales, el 34.04 % (32/94) presentaron EAS, el 19.1 % discontinuaron el tratamiento a causa de EA, el 9.6 % presentaron EAO, el 1.1 % presentó eventos de TEV, y la mortalidad fue del 8.51 % (8/94). Los EA más frecuentes en la cohorte de 45 mg fueron la trombocitopenia (44 %), la neutropenia (30 %) y la hipertensión arterial (28 %).

⁶ Se requirió que sólo los pacientes de las cohortes de 45 mg y 30 mg tuvieran que reducir la dosis a 15 mg una vez se alcance un nivel de BCR-ABL1^{IS} ≤ 1 % (equivalente a RCC). Los pacientes podían escalar su dosis inicial por pérdida de respuesta en ausencia de modificaciones de dosis impulsadas por EA. En todas las cohortes se permitió la reducción de la dosis causada por EA hasta un mínimo de 10 mg.

⁷ Según la página web: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02467270>, accedido el 23 de diciembre del 2022.

Según lo descrito anteriormente, los resultados primarios del EC OPTIC cuentan con un diseño con alto riesgo de sesgo al tratarse de un estudio sin grupo control, y con modificaciones de las dosis a partir de 45 mg de acuerdo con el criterio del investigador. Así, los desenlaces clínicos evaluados podrían estar sesgados por múltiples factores de confusión no controlados, por lo que no es posible establecer cuál es el beneficio adicional que tendría ponatinib de 45 mg sobre la mejor terapia de soporte. Además, si bien la tasa de EAO fue del 9.6 % en la cohorte de 45 mg, la cual es menor a la reportada en el estudio PACE, al no contar con un estudio cabeza a cabeza o con un grupo control no es posible establecer si el beneficio de ponatinib de 45 mg supera al riesgo de presentar estos EA en la población de interés. A esta incertidumbre se le suma el hecho de que la FDA (ficha técnica actualizada al 21 de octubre de 2022⁸) y la DIGEMID⁹, en sus etiquetas más actualizadas, incluyen una estrategia de reducción de dosis basada en la respuesta y en la presencia de reacciones adversas (EAO, mielosupresión, hepatotoxicidad, entre otras). Y teniendo en cuenta que en los pacientes con LMC T315I+ se requiere del uso de dosis iniciales altas de ponatinib¹⁰, se genera preocupación por la seguridad de los pacientes de la población PICO, especialmente por el riesgo consiguiente de presentar EAO u otros EA relacionados con la dosis.

De este modo, teniendo en cuenta los siguientes aspectos: i) La GPC de la NCCN-2022 recomienda el uso ponatinib en la población de interés con base en los resultados finales del estudio PACE, un estudio de fase II, de etiqueta abierta, de un solo brazo de tratamiento y sin grupo comparador, que incluyó un pequeño número de pacientes LMC T315I+, el cual no permite determinar las ventajas de ponatinib sobre la mejor terapia de soporte disponible en EsSalud para la población de la PICO. ii) La guía de la BSH-2020 recomienda el uso de ponatinib en la población de la PICO sin especificar la evidencia de soporte de dicha recomendación, lo cual sugiere que el beneficio clínico de ponatinib para los pacientes con LMC con mutación T315I+ no está claramente definido y no permite conocer el beneficio que se obtendría con ponatinib respecto a los desenlaces de interés del presente dictamen. iii) Debido a las limitaciones metodológicas de los dos EC de fase II (PACE y OPTIC), principalmente respecto al diseño y la falta de grupo de comparación, el beneficio neto en la SG y calidad de vida de ponatinib en la población de la PICO son inciertos y no interpretables; ya que, estos resultados pueden estar relacionados a múltiples factores de confusión no controlados o ser consecuencia de la naturaleza de la enfermedad, del efecto placebo, o de las terapias adicionales a las que fueron sometidos los pacientes, por lo que, no es posible medir el tamaño del efecto de ponatinib sobre los desenlaces evaluados frente a la mejor

⁸ Accedida de la página web de la FDA el 23 de diciembre del 2022:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/203469s022lbl.pdf

⁹ Accedida de la página web de la DIGEMID el 27 de diciembre del 2022:

<https://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTecnicas/Principal/BuscarFichaTecnica.aspx>

¹⁰ Según el EC OPTIC, las tasas de respuesta del desenlace primario BCR-ABL1IS ≤ 1 % (RCC) a los 12 meses fueron considerablemente menores para las dosis 30 mg (25 %) y 15 mg (10 %) en el subgrupo de pacientes LMC T315I+, en comparación con la dosis 45 mg (60 %).

terapia de soporte. Cabe agregar que, debido a que la evidencia que sostiene el uso de ponatinib en la población de interés proviene de estudios de fase II, los cuales por su naturaleza son preliminares, ésta debe de servir como fuente generadora de hipótesis a ser comprobadas en estudios más grandes de fase III, más aún que ponatinib es un medicamento que no ha completado las fases de desarrollo clínico requeridas. iv) Por otra parte, la seguridad de ponatinib sigue siendo un aspecto de preocupación, al contar con una advertencia consignada en la Ficha Técnica de la FDA y de la DIGEMID sobre la presentación de "EAO, TEV, falla cardíaca y hepatotoxicidad". Por lo tanto, aún existe incertidumbre con relación al perfil riesgo/beneficio de ponatinib en la población de interés del presente dictamen. vi) Finalmente, el elevado costo de ponatinib, hace que se presente como una tecnología sanitaria poco ventajosa y con alta incertidumbre en el balance riesgo/beneficio en la población de la PICO.

VI. CONCLUSIONES

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación no aprueba el uso de ponatinib para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica, mutación T315I positiva, en fase crónica, acelerada o blástica, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACS, American Cancer Society (ACS): Cancer Facts and Figures 2019. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2019.
Available: <https://t.ly/UKR3>
- Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, Nicolini FE, Apperley JF, Khoury HJ, Talpaz M, DeAngelo DJ, Abruzzese E, Rea D, Baccarani M, Müller MC, Gambacorti-Passerini C, Lustgarten S, Rivera VM, Haluska FG, Guilhot F, Deininger MW, Hochhaus A, Hughes TP, Shah NP, Kantarjian HM. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 2018 Jul 26;132(4):393-404. doi: 10.1182/blood-2016-09-739086. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29567798; PMCID: PMC6071555.
- Cortes Jorge and Fabian Lang, et al. Third-line therapy for chronic myeloid leukemia: current status and future directions. *Cortes and Lang J Hematol Oncol* (2021) 14:44. 1). <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01055-9>.
- Cortes J, Apperley J, Lomaia E, Moiraghi B, Undurraga Sutton M, Pavlovsky C, Chuah C, Sacha T, Lipton JH, Schiffer CA, McCloskey J, Hochhaus A, Rousselot P, Rosti G, de Lavallade H, Turkina A, Rojas C, Arthur CK, Maness L, Talpaz M, Mauro M, Hall T, Lu V, Srivastava S, Deininger M. Ponatinib dose-ranging study

in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a randomized, open-label phase 2 clinical trial. *Blood*. 2021 Nov 25;138(21):2042-2050. doi: 10.1182/blood.2021012082. PMID: 34407543.

DIGEMID. 2022. Hidroxiurea (Hydrine) – Ficha Técnica (RS EE05357)
Disponible: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTecnicas/Principal/BuscarFichaTecnica.aspx>

DIGEMID. 2022. Hidroxiurea (Leucocel 500) – Ficha Técnica (RS EE05536)
Disponible: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTecnicas/Principal/BuscarFichaTecnica.aspx>



DIGEMID. 2022. Ponatinib (Iclusig) – Ficha Técnica (RS EE10156)
Disponible: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTecnicas/Principal/BuscarFichaTecnica.aspx>

DIGEMID. 2022. Ponatinib (Iclusig) – Ficha Técnica (RS EE10157)
Disponible: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTecnicas/Principal/BuscarFichaTecnica.aspx>

Dorer DJ, Knickerbocker RK, Baccarani M, et al. Impact of dose intensity of ponatinib on selected adverse events: multivariate analyses from a pooled population of clinical trial patients. *L*.



EsSalud. 2022. Petitorio Farmacológico de Essalud. 2022.
Disponible: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_normatv.html

ESMO 2017. "Chronic Myeloid Leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. Clinical Practice Guideline". *Annals of Oncology* 28 (April): 41-51. Doi: 10.1093/annonc/mdx219. Available: <https://t.ly/VlgH>.

EMA. 2022. Iclusig® (Ponatinib). European Medicines Agency. 2022. Disponible: <https://t.ly/-5yl>

FDA. 2022. Iclusig® (Ponatinib). Disponible: <https://t.ly/xHbq>

Jabbour, Elias, y Hagop Kantarjian. 2020. «Chronic Myeloid Leukemia: 2020 Update on Diagnosis, Therapy and Monitoring». *American Journal of Hematology* 95 (6): 691-709. <https://doi.org/10.1002/ajh.25792>.

Januzzi JL, Garasic JM, Kasner SE, McDonald V, Petrie MC, Seltzer J, Mauro M, Croce K, Berman E, Deininger M, Hochhaus A, Pinilla-Ibarz J, Nicolini F, Kim DW, DeAngelo DJ, Kantarjian H, Xu J, Hall T, Srivastava S, Naranjo D, Cortes J. Retrospective analysis of arterial occlusive events in the PACE trial by an independent adjudication committee. *J Hematol Oncol*. 2022 Jan 6;15(1):1. doi: 10.1186/s13045-021-01221-z. Erratum in: *J Hematol Oncol*. 2022 Mar 23;15(1):33. PMID: 34991679; PMCID: PMC8734305.

Lang, Kathleen, Lisa J. McGarry, Huan Huang, David Dorer, Elise Kaufman, y Kevin Knopf. 2016. «Mortality and Vascular Events Among Elderly Patients With Chronic Myeloid Leukemia: A Retrospective Analysis of Linked SEER-Medicare

Data». *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 16 (5): 275-285.e1.
<https://doi.org/10.1016/j.c1m1.2016.01.006>

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

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

NCCN. National Comprehensive Cancer Network Guidelines. «NCCN Guidelines Chronic Myeloid Leukemia, Versión 1.2023 – 5 de agosto 2022». Estados Unidos: [Internet]. 2023. Available: <https://t.ly/lhJs>

Minsa, 2018. Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud N°1361-2018/MINSA. Lima. Perú. Disponible en: https://repositorio.digemid.minsa.gob.pe/bitstream/handle/DIGEMID/149/PNUM_E_2018_Ed.pdf?sequence=3&isAllowed=y

Romero, GA. Myeloid chronic leukemia: a treatment paradigm in oncohematology. *Epilepsia*. 2017;58:522-30. *Revista Cubana de Hematología*. 2020;36(3):e1308.

Schiffer C., Atallah E. 2022. «Overview of the treatment of chronic myeloid leukemia». En: *UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA*. (accedido el 29 de noviembre de 2022). 2022.

Smith, Graeme, Jane Apperley, Dragana Milojkovic, Nicholas C. P. Cross, Letizia Foroni, Jenny Byrne, Andy Goringe, et al. 2020. «A British Society for Haematology Guideline on the Diagnosis and Management of Chronic Myeloid Leukaemia». *British Journal of Haematology* 191 (2): 171-93.
<https://doi.org/10.1111/bjh.16971>.

Stegmann JL, Casado LF, Giraldo P, Gómez MT, Jiménez A, Pérez M, García V, Hernández JC, Sánchez-Guijo F. Manual para el control y el tratamiento de los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica. Barcelona: Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) y Grupo Español de Leucemia Mieloide Crónica (GELMC); 2020. p. 14-22. (Links: https://t.ly/m_h0h).

Van, R., Kane S. 2022. «Clinical manifestations and diagnosis of chronic myeloid leukemia». En: *UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA*. (accedido el 27 de noviembre de 2022). 2022. Available from: <https://www.medilib.ir/uptodate/show/4543> [<https://t.ly/Px1j>]

VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUDA

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 1 de diciembre de 2022	Resultado
Estrategia	#1 (Leukemia, Myeloid[Mesh] OR Chronic Leukemia*[tiab] OR Myeloid Leukemia*[tiab] OR Myelogenous Leukemia*[tiab] OR Granulocytic Leukemia[tiab] OR Monocytic Leukemia[tiab] OR Chronic Leukaemia*[tiab] OR Myeloid Leukaemia*[tiab] OR Myelogenous Leukaemia*[tiab] OR Granulocytic Leukaemia[tiab] OR Monocytic Leukaemia[tiab]) AND (Ponatinib[Supplementary Concept] OR Ponatinib[tiab] OR Iclusig[tiab]) Filters: from 2018/1/1 - 3000/12/12.	308

Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 1 de diciembre de 2022	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid] explode all trees	2509
	#2 (Chronic OR Myeloid OR Myelogenous OR Granulocytic OR Monocytic):ti,ab,kw NEAR/3 (Leukemia* OR Leukaemia*):ti,ab,kw	8932
	#3 #1 OR #2	9063
	#4 Ponatinib:ti,ab,kw	108
	#5 Iclusig:ti,ab,kw	4
	#6 #4 OR #5	108
	#7 #3 AND #6 with Cochrane Library publication date Between Jan 2018 and Dec 2022	53

Tabla 3. Búsqueda en Web of Science

Base de datos	Web of Science Fecha de búsqueda: 1 de diciembre de 2022	Resultado
Estrategia	#1 (TS=Leukemia, Myeloid OR TI=(Chronic NEAR/3 Leukemia*) OR AB=(Chronic NEAR/3 Leukemia*) OR TI=(Myeloid NEAR/3 Leukemia*) OR AB=(Myeloid NEAR/3 Leukemia*) OR TI=(Myelogenous NEAR/3 Leukemia*) OR AB=(Myelogenous NEAR/3 Leukemia*) OR TI=(Granulocytic NEAR/3 Leukemia) OR AB=(Granulocytic NEAR/3 Leukemia) OR TI=(Monocytic NEAR/3 Leukemia) OR AB=(Monocytic NEAR/3 Leukemia) OR TI=(Chronic NEAR/3 Leukaemia*) OR AB=(Chronic NEAR/3 Leukaemia*) OR TI=(Myeloid NEAR/3 Leukaemia*) OR AB=(Myeloid NEAR/3 Leukaemia*) OR TI=(Myelogenous NEAR/3 Leukaemia*) OR AB=(Myelogenous NEAR/3 Leukaemia*) OR TI=(Granulocytic NEAR/3 Leukaemia) OR AB=(Granulocytic NEAR/3 Leukaemia) OR TI=(Monocytic NEAR/3 Leukaemia) OR AB=(Monocytic NEAR/3 Leukaemia)) AND (TS=Ponatinib OR TI=Ponatinib OR AB=Ponatinib OR TI=Iclusig OR AB= Iclusig)	1



Tabla 4. Búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 1 de diciembre de 2022	Resultado
Estrategia	#1 Ponatinib OR Iclusig [Words]	1

