



PERÚ

Sector  
Salud

INSTITUTO NACIONAL DE  
ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS



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

# **INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS**

## **EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA**

REVISIÓN RÁPIDA N° 030-2021

### **SEGURIDAD Y EFICACIA DE DASATINIB EN PACIENTES CON LLA CROMOSOMA FILADELFA POSITIVOS INTOLERANTES/REFRACTARIOS A IMATINIB**

**JEFATURA INSTITUCIONAL**

**UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE  
TECNOLOGÍAS SANITARIAS**

**Lima, 09 de noviembre del 2021**



Revisión Rápida N° 030-2021. Seguridad y eficacia de Dasatinib en pacientes con LLA cromosoma filadelfia positivos intolerantes/refractarios a imatinib	Código: UFETS-INEN.RR N° 030-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

**MC. Mg. Eduardo Payet Meza**  
Jefe Institucional  
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

**MC. Jorge Dunstan Yataco**  
Director General de la Dirección de Control de Cáncer

**MC. Marina Egoavil Guerra**  
Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (e)

**Elaborado por:**  
MC. Rodrigo Motta Guerrero

**Fuente de financiación:**

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

**Conflicto de intereses:**

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

**Citación:**

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

UFETS-INEN. Evaluación de Tecnología Sanitaria Revisión Rápida N°030- 2021 Seguridad y eficacia de Dasatinib en pacientes con LLA cromosoma filadelfia positivos intolerantes/refractarios a imatinib. Lima, noviembre de 2021.

**Correspondencia:**

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

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

<http://www.inen.sld.pe>  
[mesadepartesevirtualufets@inen.sld.pe](mailto:mesadepartesevirtualufets@inen.sld.pe)





Revisión Rápida N° 030-2021. Seguridad y eficacia de Dasatinib en pacientes con LLA cromosoma filadelfia positivos intolerantes/refractarios a imatinib		Código: UFETS-INEN.RR N° 030-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

## INDICE

I. RESUMEN EJECUTIVO .....	4
II. ANTECEDENTES .....	4
III. DATOS DE LA SOLICITUD .....	5
IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN .....	5
V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA.....	7
VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA .....	7
VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD .....	12
VIII. RESUMEN DE LA EVALUACIÓN COSTOS .....	12
IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO .....	13
X. DISCUSIÓN.....	13
XI. CONCLUSIONES .....	14





Revisión Rápida N° 030-2021. Seguridad y eficacia de Dasatinib en pacientes con LLA cromosoma filadelfia positivos intolerantes/refractarios a imatinib	Código: UFETS-INEN.RR N° 030-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

## I. RESUMEN EJECUTIVO

- El diagnóstico de LLA con *Ph positivo* se presenta en el 20% de pacientes de edad adulta y en el 2-6% de pacientes de edad pediátrica. Esta población de pacientes tiene la característica de beneficiarse con el tratamiento con inhibidores de tirosin kinasa (ITK). Sin embargo, hasta el 40-60% de pacientes llega a presentar resistencia/intolerancia al imatinib.
- Sumarios internacionales y guías de práctica clínica sugieren el empleo de ITKs en pacientes con LLA *Ph positivo* resistente/intolerante al imatinib, sin definir superioridad entre ninguno de ellos.
- Dasatinib es un ITK seguro y eficaz estudiado que cuenta con estudios fase II y III, incluyendo la mayor cantidad de pacientes con diagnóstico LLA *Ph positivo* resistente/intolerante al imatinib dentro de sus estudios, donde se demostró la seguridad y eficacia alcanzada con este ITK.
- La evidencia que sustenta el uso de nilotinib, ponatinib y bosutinib es escasa en pacientes con LLA *Ph positivo* resistente/intolerante al imatinib. Los estudios fase I y II que evaluaron estos ITKs incluyeron escasa cantidad de pacientes.
- Dasatinib es el único agente con aprobación por FDA para tratamiento de pacientes con LLA *Ph +* que progresaron previamente a una línea de terapia y cuenta con registro sanitario activo por DIGEMID.
- Se discutió la aplicación de esta tecnología en reunión con el panel de ETS y con el representante del departamento de medicina oncológica, determinando que los pacientes con LLA con *Ph positivo* con resistencia/intolerancia al imatinib son una población de mal pronóstico que, a pesar de la limitada evidencia, necesita continuar terapia con un ITK, decidiéndose que dasatinib es el ITK de elección por tener más sustento de uso en base a ensayos clínicos fase II y III.
- Por todo lo expuesto, el panel de ETS aprueba el uso de dasatinib como tratamiento en pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda con *cromosoma filadelfia positivo*, intolerante/resistente a imatinib.



## II. ANTECEDENTES

En cumplimiento del inciso d, sobre nuestras funciones como UFETS, que dice: “Evaluar las tecnologías sanitarias requeridas por órganos usuarios, que sean nuevos para la entidad y/o no cuentan con cobertura financiera de la/s IAFAS”, realizamos una revisión rápida.



Revisión Rápida N° 030-2021. Seguridad y eficacia de Dasatinib en pacientes con LLA cromosoma filadelfia positivos intolerantes/refractarios a imatinib		Código: UFETS-INEN.RR N° 030-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

### III. DATOS DE LA SOLICITUD

<b>Intervención solicitada:</b>	Dasatinib
<b>Indicación específica:</b>	Tratamiento en pacientes con diagnóstico leucemia linfocítica aguda con <i>cromosoma filadelfia positivo</i> , intolerante/resistente a imatinib
<b>Población</b>	04-06 pacientes con diagnóstico leucemia linfocítica aguda con <i>cromosoma filadelfia positivo</i> , intolerante/resistente a imatinib

### IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

#### a. PREGUNTA CLÍNICA

¿En los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda con cromosoma filadelfia positivo resistente o intolerante a imatinib, Cuál es la eficacia y seguridad de Dasatinib comparado con Ponatinib, Bosutinib y Nilotinib?

<b>P</b>	Pacientes con diagnóstico leucemia linfocítica aguda con <i>cromosoma filadelfia positivo</i> , intolerante/resistente a imatinib
<b>I</b>	Dasatinib
<b>C</b>	Ponatinib Bosutinib Nilotinib
<b>O</b>	Sobrevida global (SG) Calidad de vida Sobrevida libre de progression (SLP) Toxicidad



#### B. RECOLECCIÓN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR

##### Tipos de estudios:

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

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)



Revisión Rápida N° 030-2021. Seguridad y eficacia de Dasatinib en pacientes con LLA cromosoma filadelfia positivos intolerantes/refractarios a imatinib	Código: UFETS-INEN.RR N° 030-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

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

#### Fuentes de información:

- De acceso libre
- Bases de datos: Pubmed

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática incluyó a todos los estudios publicados sin límite de antigüedad.

#### Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda. Sin restricciones en el idioma ni en periodo de publicación. A continuación, se detalla la estrategia de búsqueda realizada hasta agosto del 2021.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
<b>Dasatinib</b>		
<b>PUBMED</b>	<p>Search: (((("lymphoblastic"[Tiab] OR "lymphocytic"[Tiab]) AND (Leukemia[mesh] OR Lekemi*[tiab])) AND acute[tiab] OR ALL[Tiab]) AND ((resistan* OR intolerant*) AND ("Imatinib Mesylate"[Mesh] OR "Imatinib Methanesulfonate"[Tiab] OR Glivec[tiab] OR Gleevec[tiab] OR "Imatinib"[Tiab])) OR Imatinib-resistant[Tiab] OR Imatinib-intolerant[Tiab]) Filters: Systematic Review</p> <p>(((("lymphoblastic"[Title/Abstract] OR "lymphocytic"[Title/Abstract]) AND ("leukemia"[MeSH Terms] OR "lekemi*" [Title/Abstract]) AND "acute"[Title/Abstract] OR "ALL"[Title/Abstract]) AND ("resistan*" [All Fields] OR "intolerant*" [All Fields]) AND ("Imatinib Mesylate"[MeSH Terms] OR "Imatinib Methanesulfonate"[Title/Abstract] OR "Glivec"[Title/Abstract] OR "Gleevec"[Title/Abstract] OR "Imatinib"[Title/Abstract])) OR "Imatinib-</p>	<p><b>Inclusión Final:</b> 00 RS/MA 05 ECA</p>





Revisión Rápida N° 030-2021. Seguridad y eficacia de Dasatinib en pacientes con LLA cromosoma filadelfia positivos intolerantes/refractarios a imatinib		Código: UFETS-INEN.RR N° 030-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

resistant"[Title/Abstract] OR "Imatinib-intolerant"[Title/Abstract] (systematicreview[Filter])	AND	
--	-----	--

## V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

Según el reporte del Globocan, las leucemias presentan la décimo cuarto neoplasia más frecuentemente diagnosticada durante el 2020<sup>1</sup>. En el Perú, 1107 pacientes fueron diagnosticados de leucemia linfática aguda durante el periodo 2008-2011 en el INEN. El 42% de pacientes fue mayor de 14 años, siendo atendidos por el departamento de medicina. El promedio de pacientes atendidos por año en el departamento de medicina fue de 116 casos nuevos por año<sup>2</sup>.

El diagnóstico de leucemia linfocítica aguda con *cromosoma filadelfia* (Ph) positivo se presenta en el 20% de pacientes de edad adulta y en el 2-6% de pacientes de edad pediátrica. Esta población de pacientes no responde adecuadamente al tratamiento con quimioterapia. La quimioterapia se asocia con <10% de sobrevida a largo plazo por lo cual diferentes estrategias de tratamiento se han formulado en los pacientes con leucemia linfocítica aguda (LLA) Ph positivo (+). El tratamiento con inhibidores de tirosin kinasa (ITK) impacta positivamente en la sobrevida de esta población de pacientes. Imatinib es el ITK más frecuentemente utilizado, sin embargo, aproximadamente el 40-60% de pacientes llega a presentar resistencia/intolerancia al imatinib<sup>3</sup>. Actualmente, si bien existen opciones de ITK como tratamiento en esta población, no hay una indicación clara de terapia de elección en los pacientes resistentes/intolerantes a imatinib.

## VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA

### a. Sumarios

El resumen Uptodate<sup>4</sup> determina que:

- Los pacientes con resistencia o intolerancia a un ITK pueden responder a otro ITK, generalmente administrado con quimioterapia combinada.
- Se desconoce el ITK ideal para usar en este contexto y la práctica varía.

<sup>1</sup> Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209-249.

<sup>2</sup> Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2019/10/RJ-364-2019.pdf>

<sup>3</sup> Steinberg M. Dasatinib: a tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myelogenous leukemia and philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Clin Ther. 2007 Nov;29(11):2289-308.

<sup>4</sup> Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-relapsed-or-refractory-acute-lymphoblastic-leukemia-in-adults?search=treatment%20of%20relapsed%20or%20refractory%20of%20acute%20lymphoblastic%20leukemia%20in%20adults&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-relapsed-or-refractory-acute-lymphoblastic-leukemia-in-adults?search=treatment%20of%20relapsed%20or%20refractory%20of%20acute%20lymphoblastic%20leukemia%20in%20adults&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)



Revisión Rápida N° 030-2021. Seguridad y eficacia de Dasatinib en pacientes con LLA cromosoma filadelfia positivos intolerantes/refractarios a imatinib		Código: UFETS-INEN.RR N° 030-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

- Todos los pacientes deben someterse a un análisis de mutación de BCR-ABL1 para ayudar a dirigir la terapia posterior.
- Por lo general, la elección entre los ITKs disponibles se basa en la exposición previa, la presencia y la naturaleza de las mutaciones de BCR-ABL1, las enfermedades comórbidas y el perfil de toxicidad.

#### b. Guías de práctica clínica

- Sociedad de Oncología de Alberta, Canadá.

Alberta Healthcare System<sup>5</sup> (Julio, 2016) reporta que ningún ITK ha demostrado ser superior a otro en los pacientes con LLA *cromosoma filadelfia positivo*. En pacientes intolerantes/resistentes a imatinib, debe cambiarse a un ITK de 2da generación, como dasatinib.

- La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO)

La Guía de la ESMO para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Leucemia linfoblástica aguda (2019)<sup>6</sup>, recomienda la monitorización de los niveles de BCR-ABL1 en EMR, asociada con la detección de mutaciones de resistencia en pacientes con EMR o niveles de EMR en aumento. Los resultados deben utilizarse para orientar el cambio de tratamiento hacia una segunda o tercera generación de ITK en esta población de pacientes (dasatinib, nilotinib, ponatinib).

- Guías de Práctica Clínica de México.

La Guía de Práctica Clínica de México<sup>7</sup>, publicada en el 2018, reportó que pacientes con LLA Ph + en recaída/refractaria, los inhibidores de 2da o 3era generación son recomendados (Nivel Evidencia 4).

- Guía Americana "National Comprehensive Cancer Network" (NCCN)

La guía NCCN versión 2021.2<sup>8</sup> reconoce el tratamiento con ITK +/- quimioterapia o ITK +/- corticoides en pacientes adultos/jóvenes adultos con LLA cromosoma filadelfia positivo que recayeron/refractarios a tratamiento con inducción.

- Guía NICE (National Institute for Health and Care Excellence).

La guía NICE<sup>9</sup>, publicada en setiembre, 2021: Lymphoid leukemia. September 2021, recomienda tratamiento con ponatinib en pacientes con LLA Ph positivo resistente/intolerante a dasatinib, en quienes continuar tratamiento con Imatinib no es

<sup>5</sup> Acute lymphoblastic leukemia. Alberta Healthcare System. Julio, 2016.

<sup>6</sup> Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2016.

<sup>7</sup> Diagnóstico y Tratamiento Leucemia Linfoblástica Aguda en el Adulto. Evidencias y Recomendaciones. Catalogo Maestro de Guías en Practica Clínica. México, 2018.

<sup>8</sup> NCCN Version 2021.2. Acute lymphoblastic leukemia.

<sup>9</sup> NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Lymphoid leukemia. September 2021.





Revisión Rápida N° 030-2021. Seguridad y eficacia de Dasatinib en pacientes con LLA cromosoma filadelfia positivos intolerantes/refractarios a imatinib	Código: UFETS-INEN.RR N° 030-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

clínicamente apropiado y con mutación T315I. No se realizan recomendaciones con Dasatinib.

\* Bosutinib y Nilotinib no son mencionados.

### c. Metaanálisis y revisiones sistemáticas

Se encontraron referencias en Medline/PubMed y Cochrane publicados desde el inicio de los tiempos y se agregó estudios encontrados de manera no sistemática; de las cuales al filtrar por revisiones sistemáticas/metaanálisis y estudios primarios se obtuvieron referencias que tras la lectura se detallan a continuación.

NOMBRE DEL ESTUDIO	RESUMEN DE LA RS/MA O ESTUDIO PRIMARIO	CONCLUSIONES
Lilly MB et al. 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. Am J Hematol. 2010 Mar;85(3):164-70 <sup>10</sup> .	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LLA Ph+ n=84 -&gt; Dasatinib 140 mg (1 vez/día) y dasatinib 70 mg (2 veces/día).</li> <li>• RHM -&gt; 140 mg (1 v/día) 38% vs 70 mg (2 v/día) 32%</li> <li>• RCM -&gt; 140 mg (1 v/día) 70% vs 70 mg (2 v/día) 52%</li> <li>• mSLP -&gt; 140 mg (1 v/día) 4 m vs 70 mg (2 v/día) 3 m</li> <li>• mSG -&gt; 140 mg (1 v/día) 6.5 m vs 70 mg (2 v/día) 9.1 m</li> <li>• Toxicidad: NTP G 3-4 (67% VS 72%), trombocitopenia G 3-4 (72% VS 60%), anemia G 3-4 (35% VS 36%).</li> <li>• EAs no hematológicos fueron principalmente G1-2: Náuseas (28% versus 25%), Vómitos (20% versus 18%), Diarrea (35% versus 27%).</li> </ul>	Comparado con 70 mg (2 v/día), dasatinib 140 mg (1 v/día) tuvo seguridad y eficacia similar.
Ottmann et al. Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia with	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 36 pacientes con LLA PH+.</li> <li>• Seguimiento mínimo de 8 meses.</li> <li>• 42% RHM, de los cuales 67% no habían progresado. 58% Respuesta citogenética completa (RCC).</li> <li>• 6% (2/36) descontinuaron el tratamiento por toxicidad. Los eventos adversos grado 3-4 presentados fueron: Anemia (47%), neutropenia</li> </ul>	Dasatinib es una opción segura y efectiva de tratamiento en LLA PH+ con resistencia/intolerancia a imatinib.

<sup>10</sup> Lilly MB et al. 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. Am J Hematol. 2010 Mar;85(3):164-70.



## Revisión Rápida N° 030-2021. Seguridad y eficacia de Dasatinib en pacientes con LLA cromosoma filadelfia positivos intolerantes/refractarios a imatinib

Código: UFETS-INEN.RR N° 030-2021

Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: 2021

Versión: V.01

resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. Blood. 2007 Oct 1;110(7):2309-15 <sup>11</sup> .	(72%), trombocitopenia (78%). Los eventos adversos grado 3-4 más frecuentemente reportados fueron: Neutropenia febril 11%, diarrea 8%, astenia 8%, efusión pleural 3%, rash dérmico 3%.	
Kantarjian H et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. N Engl J Med. 2006 Jun 15;354(24):2542-51 <sup>12</sup> .	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 119 ptes incluidos. LLA PH+ -&gt; N = 13 (11%).</li> <li>• LLA PH+ -&gt; 01 paciente alcanzo respuesta hematológica parcial y 01 alcanzo remisión molecular completa.</li> <li>• Eventos adversos comunes: mielo supresión, hiperbilirrubinemia indirecta transitoria y rash dérmico.</li> </ul>	Nilotinib es activo en pacientes con refractariedad a imatinib y tiene un profile toxico tolerable.

Lilly MB<sup>10</sup> publicó un ensayo clínico aleatorizado fase III, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad del dasatinib 140 mg (administrado 1 vez/día) en comparación con dasatinib 70 mg (administrado 2 veces/día). La población estudiada fueron los pacientes con diagnóstico de LLA PH+, LMC fase acelerada (FA), LMC fase blástica (FB). 609 pacientes fueron incluidos (LMC FA; n=316 / LMC FB; n=209 / LLA Ph+ n=84) y todos presentaban resistencia/intolerancia al tratamiento con imatinib.

Los resultados obtenidos fueron similares en ambas formas de tratamiento. Dasatinib 140 mg (1 vez/día) y dasatinib 70 mg (2 veces/día) obtuvieron una respuesta hematológica mayor (RHM) de 38% y 32%, respuesta celular mayor (RCM) de 70% y 52%, mediana de sobrevida libre de progresión (mSLP) de 4 meses y 3 meses, y mediana de sobrevida global de 6.5 meses y 9.1 meses. Con respecto a la toxicidad, esta también fue similar entre ambas formas de administración. Ambos grupos presentaron neutropenia grado 3-4 en el 67% y 72%, trombocitopenia grado 3-4 en el 72% y 60%, y anemia grado 3-4 en el 35% y 36%. Tampoco hubo diferencia entre los eventos adversos no hematológicos: Nauseas grado 1-2 (28% y 25%), vómitos grado 1-2 (20% y 18%), diarrea grado 1-2 (35% y 27%). El estudio concluye que ambas formas

<sup>11</sup> Ottmann et al. 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. 2007 Oct 1;110(7):2309-15.

<sup>12</sup> Kantarjian H et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. N Engl J Med. 2006 Jun 15;354(24):2542-51. doi: 10.1056/NEJMoa055104. PMID: 16775235.



<b>Revisión Rápida N° 030-2021. Seguridad y eficacia de Dasatinib en pacientes con LLA cromosoma filadelfia positivos intolerantes/refractarios a imatinib</b>	Código: UFETS-INEN.RR N° 030-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

de administración 70 mg [2 veces al día] y dasatinib 140 mg [1 vez al día]) tuvo seguridad y eficacia similar.

Ottmann<sup>11</sup> publicó un ensayo clínico aleatorizado fase II, con el objetivo de evaluar la eficacia, seguridad y tolerancia de la terapia con dasatinib 140 mg. La población estudiada fueron los pacientes con diagnóstico de LLA PH+ resistentes/intolerantes al imatinib.

El ensayo clínico incluyó solo 36 pacientes con LLA PH+. Con seguimiento mínimo de 8 meses, el 42% de los pacientes alcanzó RHM, de los cuales el 67% no habían presentado progresión de enfermedad y el 58% de los pacientes alcanzaron respuesta citogenética completa (RCC). Con respecto a la toxicidad, los eventos adversos hematológicos grado 3-4 reportados fueron anemia en el 47% de pacientes, neutropenia en el 72% y trombocitopenia en el 78%. Los eventos adversos grado 3-4 más frecuentemente reportados fueron neutropenia febril (11%), diarrea (8%), astenia (8%), efusión pleural (3%) y rash dérmico (3%). El 6% (2/36) discontinuaron el tratamiento por toxicidad. Dasatinib es una opción segura y efectiva de tratamiento en LLA PH+ con resistencia/intolerancia a imatinib.

Kantarjian<sup>12</sup> publicó un ensayo clínico aleatorizado fase I donde se evaluó nilotinib a dosis de 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg, 1200 mg (1 vez/día), 400 mg (2 vez/día) y 600 mg (2 vez/día) en pacientes con diagnóstico de LMC y LLA PH+ resistentes/intolerantes al imatinib. 119 pacientes fueron finalmente incluidos, de los cuales solo el 11% tenían diagnóstico de LLA PH positivo (13). De esta subpoblación, 01 paciente alcanzó respuesta hematológica parcial y 01 alcanzó remisión molecular completa. Los eventos adversos comúnmente reportados fueron: mielosupresión, hiperbilirrubinemia indirecta transitoria y rash dérmico. Nilotinib demostró actividad en la población estudiada y una toxicidad manejable.

Cortes<sup>13</sup> y su equipo de investigación publicaron un ensayo clínico fase II con el objetivo de evaluar ponatinib a dosis de 45 mg (1 vez/día) en una población de pacientes con diagnóstico de LMC y LLA PH+, pretratados, resistentes/intolerantes al dasatinib o nilotinib o portadores de la mutación T351I BCR-ABL. 449 pacientes fueron incluidos en el estudio, de los cuales solamente 32 pacientes tenían diagnóstico de LLA PH+. Luego de una mediana de seguimiento de 15 meses, el 41% de pacientes tuvo respuesta hematológica mayor y 47% respuesta citogenética mayor de pacientes con LLA PH+. Los eventos adversos más comunes fueron: trombocitopenia 37%, rash 34%, piel seca 32%, y dolor abdominal 22%. El 12% de la población tratada discontinuaron el tratamiento por eventos adversos. Ponatinib tuvo actividad significativa en todas las categorías de enfermedad y estatus mutacional.

<sup>13</sup> Cortes JE et al; PACE Investigators. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med.* 2013 Nov 7;369(19):1783-96. doi: 10.1056/NEJMoa1306494. Epub 2013 Nov 1. PMID: 24180494; PMCID: PMC3886799.





Revisión Rápida N° 030-2021. Seguridad y eficacia de Dasatinib en pacientes con LLA cromosoma filadelfia positivos intolerantes/refractarios a imatinib

Código: UFETS-INEN.RR N° 030-2021

Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: 2021

Versión: V.01

Gambacorti-Passerini<sup>14</sup> publicó un ensayo clínico aleatorizado fase I/II con el objetivo de determinar la eficacia y seguridad de bosutinib en pacientes con LMC y LLA PH+, con resistencia/intolerancia al imatinib, incluyendo 24 pacientes con LLA PH+. Luego de 48 meses de seguimiento, 01 paciente con LLA PH+ se mantuvo en tratamiento. La tasa de progresión a los 12 meses es 45%, mientras que la tasa de mortalidad a los 12 meses es del 9%. Los eventos adversos más comúnmente reportados fueron: neutropenia, leucopenia, vómitos, diarrea y rash dérmico. El 13% de los pacientes descontinuaron tratamiento por eventos adversos.

## VII.RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

- Dasatinib y nilotinib están disponibles en el Perú a través de los laboratorios Tecnofarma y laboratorio NOVARTIS, respectivamente.
- Ponatinib es distribuido por Laboratorio Pint-Pharma y durante el desarrollo del presente documento, no se encuentra disponible en el mercado del Perú.
- Bosutinib es distribuido por Laboratorio Abbott y durante el desarrollo del presente documento, no se encuentra disponible en el mercado del Perú.

\*\*\* La falta de disponibilidad en el mercado peruano fue discutida y confirmada con representantes de los laboratorios correspondientes.

## VIII.RESUMEN DE LA EVALUACIÓN COSTOS

Tecnología	Costo Unitario	Dosis	Costo mensual por paciente	# de Ptes beneficiados al mes	Costo anual de ptes beneficiados
Dasatinib	70 mg -> S/.32.60 50 mg -> S/.22.00	100 mg	S/. 1320.00	4-6 pacientes	S/. 63.360-95.040
Nilotinib	150 mg -> S/. 104.36 200 mg -> S/. 147.60	200 mg	S/. 4419.00	4-6 pacientes	S/. 212.112-318.168

<sup>14</sup> Gambacorti-Passerini C et al. Long-term efficacy and safety of bosutinib in patients with advanced leukemia following resistance/intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. Am J Hematol. 2015 Sep;90(9):755-68. doi: 10.1002/ajh.24034. Epub 2015 Jun 1. PMID: 26040495; PMCID: PMC5132035.





Revisión Rápida N° 030-2021. Seguridad y eficacia de Dasatinib en pacientes con LLA cromosoma filadelfia positivos intolerantes/refractarios a imatinib		Código: UFETS-INEN.RR N° 030-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

## IX.RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

### a. AGENCIAS REGULADORAS

	FDA	DIGEMID
<b>Dasatinib</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aprobado en junio del 2006; en pacientes con LLA Ph + que progresaron previamente a una línea de tratamiento.</li> <li>Aprobado en noviembre del 2007; en pacientes con LMC FC.</li> <li>Aprobado en mayo del 2009; en pacientes con LMC resistentes/intolerantes a imatinib.</li> </ul>	Número de RS: EE-04958
<b>Nilotinib</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aprobado en octubre del 2007; en pacientes con LMC con resistencia/intolerancia a tratamiento previo.</li> </ul>	Número de RS: EE-09020
<b>Ponatinib</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aprobado en diciembre del 2012; en pacientes con LMC y LLA Ph +.</li> <li>Aprobado en diciembre del 2020, en pacientes con LMC resistentes/intolerantes.</li> </ul>	-
<b>Bosutinib</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aprobado en enero del 2020, en pacientes con LMC Ph + previamente tratados.</li> </ul>	Número de RS: EE-05705

## X.DISCUSIÓN



El diagnóstico de LLA con Ph positivo se presenta en el 20% de pacientes de edad adulta y en el 2-6% de pacientes de edad pediátrica. Esta población de pacientes tiene la característica de no responder adecuadamente al tratamiento con quimioterapia, siendo necesaria la administración de un inhibidor de tirosin kinasa: imatinib. Sin embargo, hasta el 40-60% de pacientes llega a presentar resistencia/intolerancia al imatinib.

En el contexto de resistencia/intolerancia al imatinib, múltiples inhibidores de tirosin kinasa han sido evaluados, pero dasatinib es el único que tiene un estudio fase III. Lilly publicó un ensayo clínico aleatorizado fase III, determinando que el tratamiento con dasatinib 140 mg (administrado 1 vez/día) y dasatinib 70 mg (administrado 2 veces/día) tienen resultados similares en eficacia y seguridad en una población de estudio que incluyó 84 pacientes con LLA Ph+ resistentes/intolerantes al imatinib. Otro estudio fase II evaluó el tratamiento con dasatinib 140 mg en 36 pacientes con LLA PH+, encontrando resultados de eficacia (42% RHM, 58% RCC) y seguridad similar.

La evidencia que sustenta el uso de nilotinib es escasa. Nilotinib fue evaluado en un ensayo clínico aleatorizado fase I, donde se evaluó su seguridad y eficacia en pacientes con LMC y LLA Ph+, sin embargo, solo el 11% (13 pacientes) tenían diagnóstico de LLA Ph+, de los cuales, 01 paciente alcanzó respuesta hematológica parcial y 01 alcanzó remisión molecular completa. De forma similar, ponatinib y bosutinib fueron evaluados en ensayos clínicos fase I/II y II, donde incluyeron una escasa cantidad de pacientes



Revisión Rápida N° 030-2021. Seguridad y eficacia de Dasatinib en pacientes con LLA cromosoma filadelfia positivos intolerantes/refractarios a imatinib		Código: UFETS-INEN.RR N° 030-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

con LLA Ph+. Si bien ambos ITK obtienen resultados positivos en pacientes con LMC, la escasa cantidad de pacientes incluidos con LLA Ph+, dificulta la extrapolación de la aplicación de ponatinib y bosutinib en esta población.

Dasatinib es el único agente con aprobación por FDA para tratamiento de pacientes con LLA Ph + que progresaron previamente a una línea de terapia y cuenta con registro sanitario activo. Nilotinib tiene registro sanitario por DIGEMID y se encuentra disponible en el mercado de nuestro país. Mientras se realizó el presente documento, ponatinib y bosutinib no se encontraban disponibles en el Perú.

Se discutió la aplicación de esta tecnología en reunión del Panel de la Unidad de Evaluación de Tecnología Sanitaria con el representante del departamento de medicina oncológica, determinando que los pacientes con LLA con Ph positivo con resistencia/intolerancia al imatinib son una población de mal pronóstico que, a pesar de la limitada evidencia, necesita continuar terapia con un ITK, decidiéndose que dasatinib es el ITK de elección por tener más sustento de uso en base a ensayos clínicos fase II y III.

## XI.CONCLUSIONES

1. Los pacientes con LLA con *cromosoma filadelfia positivo* representan una población con mal pronóstico y alto riesgo de recaída/refractoriedad de enfermedad.
2. Existe escasa evidencia que intenta establecer algún esquema de tratamiento que pueda beneficiar a los pacientes con LLA *cromosoma filadelfia positivos intolerantes/resistentes a Imatinib*.
3. Las guías internacionales recomiendan el uso de ITKs (dasatinib, nilotinib, bosutinib y ponatinib), sin establecer la superioridad de algún agente sobre el otro, en esta población de pacientes.
4. Dasatinib demostró eficacia y seguridad, siendo el ITK con mayor evidencia encontrada (ECA fase II y III) en esta población de pacientes.
5. Por todo lo expuesto, el panel de ETS aprueba el uso de dasatinib como tratamiento en pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda con *cromosoma filadelfia positivo*, intolerante/resistente a imatinib.

