

# INFORME DE RECOMENDACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 010-2023-IETSI-RENETSA

FECHA : Lima, 16 de agosto de 2023

Este informe de recomendación de tecnología sanitaria fue generado en el marco de la Décima sexta Disposición Complementaria Final del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional del Cáncer, Decreto Supremo N°004-2022-SA. Es realizado para aquellos productos farmacéuticos oncológicos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) o sus listas complementarias que, a la fecha de publicación del DS N°004-2022-SA hayan sido aprobados para su uso por algún miembro de la Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RENETSA).

## 1. ANTECEDENTES

- Con fecha 30 de marzo, la RENETSA recibió el Oficio N° 57-IETSI-ESSALUD-2023 en donde el IETSI remite a la RENETSA el listado de dictámenes aprobatorios publicados hasta el 30 de marzo del 2022, no incluidos en el PNUME, ni en el listado complementario y que superan el umbral de alto costo determinado por la Autoridad Nacional de Salud (9UIT), conteniendo 22 dictámenes.
- Del total de 22 dictámenes, se acordó mediante sesión de miembros del RENETSA, que se procederá con las actualizaciones de 19 dictámenes asignados a IETSI.

## 2. ANÁLISIS

- Se identificó el **"DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 025-DETS-IETSI-2021 EFICACIA Y SEGURIDAD DE BOSUTINIB EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA CON EL GEN DE FUSION BCR-ABL, CON MUTACIÓN T315I NEGATIVO Y CON FALLA Y/O INTOLERANCIA A IMATINIB, DASATINIB Y NILOTINIB"** publicado en octubre del 2021. Dicho dictamen responde a la siguiente pregunta PICO validada con especialistas:

<b>Población</b>	Pacientes adultos con diagnóstico de leucemia mieloide crónica con el gen de fusión BCR-ABL, con mutación T315I negativo y con falla y/o intolerancia a tres inhibidores de la tirosina quinasa (imatinib, dasatinib y nilotinib)
<b>Intervención</b>	Bosutinib 500 mg una vez al día
<b>Comparación</b>	Mejor terapia de soporte (hidroxiurea)

<b>Desenlaces</b>	Sobrevida global Tasa de respuesta objetiva (hematológica, citogenética y molecular) Calidad de vida Eventos adversos
-------------------	--

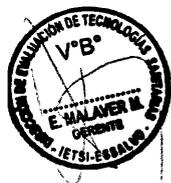
## 2.1 Evaluación de eficacia y seguridad

### a. Metodología

- Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con el objetivo de actualizar el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 025-DETS-IETSI-2021. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos: PubMed, The Cochrane Library, Web of Science y LILACS y en el metabuscador TRIPDatabase. Además, 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) y el Scottish Medicines Consortium (SMC).
- La actualización se realizó desde el 4 de mayo de 2021 hasta el 15 de julio de 2023, según se detalla en el Anexo 1. 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 en las diferentes bases de datos se realizó en una primera fase por dos evaluadores del equipo técnico del IETSI de manera independiente. Durante este proceso, se evaluaron los títulos y resúmenes en relación con la pregunta PICO, seleccionando aquellos que serían evaluados a texto completo en una segunda fase. En esta segunda fase, se dio lectura a las referencias identificadas, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión contenidos en el dictamen aprobatorio.

### b. Resultados de evidencia

Se realizó una actualización basada en la mejor evidencia disponible del Dictamen Preliminar N° 025-DETS-IETSI-2021 [1], sobre eficacia y seguridad de bosutinib en pacientes con leucemia mieloide crónica con el gen de fusión BCR-ABL, con mutación T315I negativo y con falla y/o intolerancia a imatinib, dasatinib y nilotinib. El comparador de interés fue la mejor terapia de soporte (hidroxiurea). Los desenlaces fueron la sobrevida global, tasa de respuesta objetiva, calidad de vida y eventos adversos. Como resultado de una búsqueda exhaustiva se identificaron.



**Guías de práctica clínica (GPC)**

No se identificaron actualizaciones de las guías de práctica clínica (GPC) previamente incluidas en el dictamen ni nuevas GPC que respondan a la pregunta PICO.

**Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS)**

No se identificaron evaluaciones de tecnologías sanitarias que respondan a la pregunta PICO.

**Revisiones sistemáticas**

No se identificaron revisiones sistemáticas que respondan a la pregunta PICO.

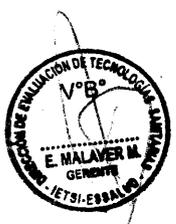
**Ensayo clínico aleatorizado (ECA) y Ensayos clínicos**

Al realizar la actualización de la búsqueda de evidencia de eficacia y seguridad no se identificaron estudios que respondieran directamente a la pregunta PICO. No obstante, se identificó un resumen presentado en una conferencia que presenta un subanálisis del ensayo clínico aleatorizado (ECA) BYOND, incluido en el dictamen previo. Esto último fue el motivo por el que se consideró presentarlo en el presente informe.

El ECA BYOND [2] tuvo por objetivo evaluar la eficacia y seguridad de bosutinib en pacientes con leucemia mieloide crónica y falla o intolerancia a inhibidores de tirosina quinasa. Los autores incluyeron pacientes BCR-ABL positivo, mientras que excluyeron pacientes con presencia de mutación T315I. Los pacientes recibieron bosutinib 500 mg cada 24 horas durante 4 años, permitiéndose un ajuste de dosis con un máximo de 600 mg y un mínimo de 200 mg. De esta forma, incluyeron 163 pacientes en su análisis considerando a 49 pacientes que recibieron bosutinib luego de imatinib, dasatinib y nilotinib.

El resumen del congreso presenta un subanálisis de 48 pacientes tratados con dos o tres de los inhibidores de tirosina quinasa mencionados previamente. De ellos, 18 presentaron intolerancia y 30 resistencia al tratamiento sin respuesta citogenética completa o sin respuesta molecular mayor al inicio del seguimiento.

De aquellos que presentaron resistencia, su mediana de tiempo de tratamiento fue de 10,6 meses (rango: 1,6 a 48,5 meses) con una mediana de dosis de 447,1 mg/dl. Este grupo presentó una tasa de discontinuación de bosutinib de 61,1 % debido mayormente a eventos adversos (27,8 %) e insuficiente respuesta clínica (16,7 %). Además, el 33,3 % (6/18) tuvo una respuesta citogenética completa a los 6 meses, mientras que 44,4 % (8/18) la obtuvo a los 4 años. Adicionalmente, el 18,8 % (3/16) tuvo una respuesta molecular mayor a los 6 meses, mientras que 31,3% (5/16) a los 4 años. El 100 % presentó eventos adversos, de los que el 72,2 % fue un evento de grado 3 o 4. Los eventos



adversos más frecuentes fueron trombocitopenia (22,2 %) y neutropenia (11,1 %).

De aquellos que presentaron intolerancia, su mediana de tiempo de tratamiento fue de 28,3 meses (rango: 0,2 a 48,6 meses) con una mediana de dosis de 288,8 mg/dl. Este grupo presentó una tasa de discontinuación de bosutinib de 66,7 % debido mayormente a eventos adversos (16,7 %) e insuficiente respuesta clínica (6,7%). Adicionalmente, el 56,5% (13/23) tuvo una respuesta citogenética completa a los 6 meses, mientras que 69,6 % (16/23) la obtuvo a los 4 años. Adicionalmente, el 56,7 % (17/30) tuvo una respuesta molecular mayor a los 6 meses, mientras que 66,7 % (20/30) a los 4 años. El 96,7 % presentó eventos adversos, de los que el 83,3 % fue un evento de grado 3 o 4. Los eventos adversos más frecuentes fueron elevación de alanina transferasas (26,7 %), diarrea (23,3 %), efusión pleural (13,3 %) y rash (13,3 %).

Los resultados obtenidos fueron consistentes a lo reportado en publicaciones previas, así como a lo reportado en el dictamen ya publicado. Sin embargo, al ser un resumen presentado en un congreso, no nos permite realizar una evaluación completa para valorar la calidad de la evidencia, así como otros desenlaces que serían importantes para la pregunta PICO planteada.

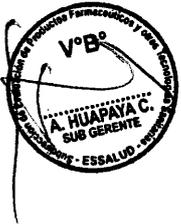
Posterior a la evaluación de los informes mencionados, no se identificó nueva evidencia de eficacia y seguridad que cambie potencialmente la dirección de la recomendación contenida en el dictamen aprobatorio de bosutinib. El reporte de selección se encuentra disponible en el Anexo 3 del presente informe.

## 2.2 Evaluación de costo efectividad

- Para la identificación de evidencia de costo-efectividad del uso de bosutinib de acuerdo a la pregunta PICO del dictamen aprobatorio, se construyó una estrategia de búsqueda en la base de datos de Medline (PubMed). La fecha de búsqueda fue el 15 de julio de 2023. El reporte de la búsqueda se encuentra disponible en el Anexo 2 del presente informe.
- No se identificaron estudios de costo-efectividad del uso de bosutinib de acuerdo a la pregunta PICO del dictamen aprobatorio.

## 3. CONCLUSIONES

- Por lo expuesto, la recomendación emitida en el dictamen aprobatorio de bosutinib para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de leucemia mieloide crónica con el gen de fusión BCR-ABL, con mutación T315I negativo y con falla y/o intolerancia a tres inhibidores de la tirosina quinasa (imatinib, dasatinib y nilotinib), se mantiene de la siguiente manera:

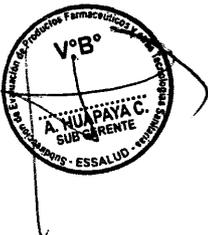


Se recomienda el uso de bosutinib en pacientes adultos con diagnóstico de leucemia mieloide crónica con el gen de fusión BCR-ABL, con mutación T315I negativo y con falla y/o intolerancia a tres inhibidores de la tirosina quinasa (imatinib, dasatinib y nilotinib). (Recomendación a favor del uso)

**Comentario:**

Los médicos tratantes deben llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos de pacientes que son tratados con bosutinib. Además, también se recomienda reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente, según lo especificado en la normatividad vigente para tales fines.

Los médicos tratantes realizan la evaluación del paciente respecto a las reacciones adversas relacionadas al uso del tratamiento propuesto.



Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)
Balance entre riesgo/beneficio ¿La TS es eficaz y segura?	El balance de riesgo/beneficio estaría a favor de bosutinib comparado con la mejor terapia de soporte (hidroxiurea).
Tipo de desenlace evaluado	Corresponden a desenlaces finales e intermedios válidos.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	No se posee información suficiente para valorar la costo-efectividad

**4. RECOMENDACIÓN**

- Remitir el presente informe sobre recomendación de uso a la IAFAS correspondiente; así mismo publicar en el repositorio web de la RENETSA.

**5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. IETSI-EsSalud. 2021. "Eficacia y seguridad de bosutinib en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica con el gen de fusión BCR-ABL, con mutación T315I negativo y con falla y/o intolerancia a imatinib, dasatinib y nilotinib". Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 025-DETS-IETSI-2021. [https://ietsi.essalud.gob.pe/wpcontent/uploads/2021/12/DICT\\_025\\_DETS\\_2021\\_compressed.pdf](https://ietsi.essalud.gob.pe/wpcontent/uploads/2021/12/DICT_025_DETS_2021_compressed.pdf).
2. Hochhaus, Andreas, Carlo Gambacorti-Passerini, Camille Abboud, Bjorn Tore Gjertsen, Tim H. Brümmendorf, B. Douglas Smith, Thomas Ernst, et al. 2020. «Bosutinib for Pretreated Patients with Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia: Primary Results of the Phase 4 BYOND Study». Leukemia 34 (8): 2125-37. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0915-9>.

## Anexo 1. Actualización de estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

### Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 15 de julio de 2023		Resultado
Estrategia	#1	"leukemia, myelogenous, chronic, bcr abl positive"[MeSH Terms] OR "chronic myelo*" [Title/Abstract] OR "chronic leukemia" [Title/Abstract] OR "ph1 positive" [Title/Abstract] OR "granulocytic leukemia" [Title/Abstract] OR "leukemia chronic" [Title/Abstract]	39,164
	#2	"Bosutinib" [Supplementary Concept] OR "Bosutinib" [Title/Abstract] OR "Bosulif" [Title/Abstract]	738
	#3	"systematic review" [Filter] OR "systematic review" [Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR "meta analys*" [Title/Abstract] OR "Cochrane Database Syst Rev" [Journal] OR "Metaanalysis" [Title/Abstract] OR "Metanalysis" [Title/Abstract] OR ("MEDLINE" [Title/Abstract] AND "Cochrane" [Title/Abstract]) OR "Guideline" [Publication Type] OR "practice guideline" [Publication Type] OR "guideline*" [Title] OR "guide line*" [Title/Abstract] OR "Consensus" [Title/Abstract] OR "recommendation*" [Title] OR "randomized controlled trial" [Publication Type] OR "random*" [Title] OR "controlled trial*" [Title/Abstract] OR "control trial*" [Title/Abstract] OR "technology assessment, biomedical" [MeSH Terms] OR "technology assessment" [Title/Abstract] OR "technology appraisal" [Title/Abstract] OR "HTA" [Title/Abstract] OR "Overview" [Title] OR "Review" [Title]	2,023,549
	#4	#1 AND #2 AND #3 Filtro: de 2021/5/4 - 2023/7/15	20

### Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 15 de julio de 2023		Resultado
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive] explode all trees	602
	#2	(Chronic Myelo*):ti,ab,kw	3,431
	#3	(Chronic Leukemia*):ti,ab,kw	4,546
	#4	(Ph1 positive):ti,ab,kw	24
	#5	(Granulocytic Leukemia):ti,ab,kw	318
	#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	5,680
	#7	(Bosutinib):ti,ab,kw	171



	#8	(Bosulif):ti,ab,kw	11
	#9	#7 OR #8	171
	#10	#6 AND #9 Cochrane Library publication date from May 2021 to present	45

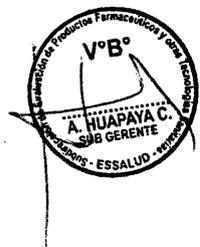
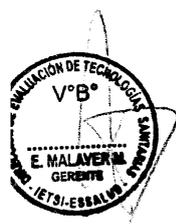
### Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS (BVS) Fecha de búsqueda: 15 de julio de 2023		Resultado
Estrategia	#1	Bosutinib OR Bosulif [Words] Filtro: de 2021/5/4 - 2023/7/15	0

## Anexo 2. Estrategias de búsqueda para evidencia económica

### A. Búsqueda para identificar evidencia sobre costo-efectividad en bases de datos

Base de datos	MEDLINE		
Plataforma	PubMed		
Fecha de búsqueda	15/07/2023		
Rango de fecha de búsqueda	Desde el inicio de los tiempos - 15/07/2023		
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	"leukemia, myelogenous, chronic, bcr abl positive"[MeSH Terms] OR "chronic myelo**"[Title/Abstract] OR "chronic leukemia"[Title/Abstract] OR "ph1 positive"[Title/Abstract] OR "granulocytic leukemia"[Title/Abstract] OR "leukemia chronic"[Title/Abstract]	39,072
Intervención	2	"Bosutinib"[Supplementary Concept] OR "Bosutinib"[Title/Abstract] OR "Bosulif"[Title/Abstract]	733
Tipo de estudio: costo-efectividad	3	Economics[majr:noexp] OR "costs and cost analysis"[majr] OR (economic[tiab] AND model*[tiab]) OR cost minimi*[tiab] OR cost-utilit*[tiab] OR health utilit*[tiab] OR economic evaluation*[tiab] OR economic review*[tiab] OR cost outcome[tiab] OR cost analys*[tiab] OR economic analys*[tiab] OR (budget*[tiab] AND impact analys*[tiab]) OR cost-effective*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR cost-benefit[ti] OR costs[ti] OR cost-effective*[ot] OR pharmaco-economic*[ot] OR pharmaco-economic*[ot] OR cost-benefit[ot] OR costs[ot] OR life year[tiab] OR life years[tiab] OR qaly*[tiab] OR cost-benefit analys*[tiab] OR cost-effectiveness analys*[tiab] OR ((cost[ti] OR economic*[ti] OR cost[ot] OR economic*[ot]) AND (costs[tiab] OR cost-effectiveness[tiab] OR markov[tiab]))	255,812
Final	4	#1 AND #2 AND #3	12



**B. Búsqueda para identificar evidencia sobre costo-efectividad – agencias locales y regionales**

Fecha de búsqueda		15/07/2023	
Institución	Link	Estrategia de búsqueda	Resultado
DIGEMID	<a href="https://repositorio.digemid.minsa.gob.pe/handle/DIGEMID/321?show=full">https://repositorio.digemid.minsa.gob.pe/handle/DIGEMID/321?show=full</a>	Búsqueda manual considerando término DECS: • "bosutinib"	0
BRISA	<a href="https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/">https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/</a>	Búsqueda manual considerando término: • "bosutinib"	0
IETS, Colombia	<a href="http://www.iets.org.co/evaluaciones-economicas/">http://www.iets.org.co/evaluaciones-economicas/</a>	Búsqueda manual considerando término DECS: • "bosutinib"	0
CONITEC, Brasil	<a href="https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude">https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude</a>	Búsqueda manual considerando término DECS: • "bosutinibe"	0
IECS Argentina	<a href="https://www.iecs.org.ar/home-ets/">https://www.iecs.org.ar/home-ets/</a>	Búsqueda manual considerando término DECS: • "bosutinib"	0
CONETEC Argentina	<a href="https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/publicaciones-ets">https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/publicaciones-ets</a>	Búsqueda manual considerando término DECS: • "bosutinib"	0
MINSAL, Chile	<a href="https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/">https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/</a>	Búsqueda manual considerando término DECS: • "bosutinib"	0

