



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. ° 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

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Junio, 2018



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
5. Celina Herrera Cuntti - Médica Hematóloga, Hospital Nacional Guillermo Almenara - ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

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. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 020-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú. 2018.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

Alo-TPH	Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos
AVAC	Año de vida ajustado por calidad
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
EA	Eventos adversos
ECA	Ensayo clínico controlado aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	Food and Drug Administratio
GPC	Guía de práctica clínica
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
ITK	Inhibidor de la tirosina kinasa
LLA	Leucemia linfoblástica aguda
LMC	Leucemia mieloide crónica
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RCC	Respuesta citogenética completa
RCEI	Razón de costo-efectividad incremental
RCM	Respuesta citogenética mayor
RCP	Respuesta citogenética parcial
RHM	Respuesta hematológica mayor
RMM	Respuesta molecular mayor
SMC	Scottish Medicines Consortium

CONTENIDO

<u>I.</u>	<u>RESUMEN EJECUTIVO</u>	5
<u>II.</u>	<u>INTRODUCCIÓN</u>	8
A.	<u>ANTECEDENTES</u>	8
B.	<u>ASPECTOS GENERALES</u>	10
C.	<u>TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: PONATINIB</u>	12
<u>III.</u>	<u>METODOLOGÍA</u>	14
A.	<u>ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</u>	14
B.	<u>TÉRMINOS DE BÚSQUEDA</u>	14
C.	<u>CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD</u>	15
<u>IV.</u>	<u>RESULTADOS</u>	16
A.	<u>SINOPSIS DE LA EVIDENCIA</u>	17
B.	<u>DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA</u>	18
i.	<u>GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA</u>	18
ii.	<u>EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS</u>	20
iii.	<u>ENSAYOS CLÍNICOS</u>	24
<u>V.</u>	<u>DISCUSIÓN</u>	29
<u>VI.</u>	<u>CONCLUSIONES</u>	34
<u>VII.</u>	<u>RECOMENDACIONES</u>	35
<u>VIII.</u>	<u>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	36

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El presente dictamen recoge la mejor evidencia científica 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.
- La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa crónica que afecta a las células precursoras o hemocitoblastos de la sangre. A nivel mundial, constituye el 15 – 20 % de los casos de leucemia en adultos y tiene una incidencia anual de 1-2 casos por cada 100.000 habitantes.
- El Seguro Social de Salud - EsSalud cuenta con los inhibidores de la tirosina kinasa (ITK) imatinib y dasatinib como tratamiento farmacológico de primera y segunda línea de la LMC, respectivamente. Además, el IETSI ha aprobado recientemente el uso de nilotinib como tratamiento de tercera línea. Sin embargo, existe una fracción de pacientes resistentes al tratamiento con los ITK previamente mencionados como consecuencia de la mutación T315I, en quienes es necesario evaluar otras alternativas de tratamiento.
- Ponatinib (Iclusig®) es un ITK que actúa bloqueando la tirosina kinasa denominada BCR-ABL. Ponatinib está aprobado por la Agencia Reguladora de Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) y por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) para su uso en nuestra población de interés. Este medicamento no se encuentra disponible en el mercado peruano.
- La evidencia científica de ponatinib disponible a mayo del 2018 incluye dos guías de práctica clínica (GPC) realizadas por la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés) y la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés); tres evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) elaboradas por el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, por sus siglas en inglés), la Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías de Salud (CADTH, por sus siglas en inglés) y el Consorcio Escocés de Medicamentos (SMC, por sus siglas en inglés); y un ensayo clínico de fase II (estudio PACE).
- Con respecto a las GPC, tanto ESMO como NCCN, recomiendan el uso de ponatinib en nuestra población de interés. Dicha recomendación se basa en los resultados del estudio PACE, cuya calidad metodológica fue catalogada como baja por ambas organizaciones. Adicionalmente, NCCN recomienda (con la misma

categoría de recomendación) que los pacientes con mutación T315I sean reclutados en ensayos clínicos con tratamientos promisorios, lo cual sugiere que el beneficio clínico con ponatinib en este grupo particular de pacientes no está claramente definido.

- Con respecto a las ETS, tanto NICE, CADTH y SMC recomiendan el uso de ponatinib en nuestra población de interés. Las tres organizaciones basaron sus recomendaciones en el estudio PACE, ensayo clínico de fase II de un solo brazo, cuya finalidad no fue evaluar la eficacia clínica de ponatinib sino los efectos terapéuticos y la toxicidad del medicamento en una población de pacientes con LMC que incluía un pequeño número de pacientes con mutación T315I. Además, dos de las tres instituciones elaboradoras de ETS (CADTH y NICE) condicionaron sus recomendaciones a descuentos de carácter confidencial sobre el precio de ponatinib, lo cual indica que aún para la capacidad de pago de países desarrollados como Canadá y Reino Unido, el beneficio que se puede atribuir a ponatinib no justifica el precio propuesto por el fabricante. Así, dado la incertidumbre sobre el beneficio clínico de ponatinib y el valor económico sobre las decisiones tomadas por dichas instituciones, las recomendaciones de las ETS identificadas en el presente dictamen no son aplicables a nuestro contexto local en donde prima el valor clínico del medicamento (basado en la evidencia científica) en comparación a las alternativas disponibles en EsSalud (mejor terapia de soporte: hidroxiurea, interferón alfa).
- El estudio PACE es un ensayo clínico de fase II, multicéntrico y de etiqueta abierta, que fue financiado por *Ariad Pharmaceuticals*, la empresa farmacéutica que produce ponatinib. Los desenlaces primarios fueron la respuesta citogenética mayor (RCM) a los 12 meses del estudio, en pacientes con LMC en fase crónica, y la respuesta hematológica mayor (RHM) a los 6 meses del estudio, en pacientes con LMC en fase acelerada o blástica. Después de una mediana de seguimiento de 15 meses, el 70 % (n=45/64) de los pacientes con LMC mutación T315I positiva en fase crónica logró una RCM. En los pacientes con LMC mutación T315I positiva en fase acelerada o blástica, el 50 % (n=9/18) y el 29 % (n=7/24) de los pacientes logró una RHM, respectivamente.
- La principal limitación del estudio PACE fue su diseño de etiqueta abierta sin grupo de comparación, por lo que los resultados observados en los desenlaces clínicos evaluados no se pueden atribuir confiablemente al tratamiento con ponatinib, sino que podrían estar sesgados por múltiples factores de confusión no controlados o simplemente podrían ser consecuencia de la naturaleza de la enfermedad o el efecto placebo.

- En referencia a la seguridad de ponatinib, los resultados del estudio PACE mostraron una importante toxicidad relacionada al medicamento que conllevó a la interrupción del fármaco o la reducción de la dosis en más de la mitad de los pacientes incluidos en el estudio. Además, se reportaron eventos adversos serios, como pancreatitis y trombocitopenia, y muertes causadas por ponatinib. Al respecto cabe resaltar que, en el año 2013, la FDA solicitó la suspensión de la comercialización y venta de ponatinib debido al aumento sostenido en el número de casos con coágulos sanguíneos potencialmente mortales y angostamiento severo de los vasos sanguíneos causados por el medicamento. Si bien en la actualidad ponatinib cuenta con autorización de comercialización por parte de la FDA y la EMA, la seguridad del fármaco sigue siendo monitoreada intensamente en los mercados de Estados Unidos y Europa, respectivamente.
- En resumen, al momento no existe evidencia científica que permita concluir que ponatinib ofrezca un beneficio neto adicional al mejor tratamiento de soporte en nuestra población de interés, esto es, pacientes adultos con diagnóstico de leucemia mieloide crónica, mutación T315I positiva, en fase crónica, acelerada o blástica. La evidencia del estudio PACE, ensayo clínico de fase II de un solo brazo, sugiere que la eficacia de ponatinib es incierta y que, además, existe una alta incidencia de eventos adversos serios relacionados con el medicamento. Además, la información proveniente del seguimiento postcomercialización del fármaco confirma el riesgo potencial de daño, concluyéndose así que existe una alta incertidumbre en relación al riesgo/beneficio de ponatinib.
- Cabe resaltar que ponatinib es un producto farmacéutico de alto costo que no cuenta con evidencia que ofrezca beneficios en los desenlaces clínicos relevantes en estos pacientes. Además, en el estudio PACE observaron una alta toxicidad al uso del medicamento, así como también eventos adversos serios. En este contexto de alta incertidumbre en el balance riesgo/beneficio, el alto costo de ponatinib hace que se presente como una tecnología sanitaria con un perfil de costo-oportunidad poco ventajoso para sistemas públicos de servicios de salud como el nuestro.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación no aprueba el uso de ponatinib para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica, mutación T315I positiva, en fase crónica, acelerada o blástica.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de ponatinib en pacientes adultos con diagnóstico de leucemia mieloide crónica, mutación T315I positiva, en fase crónica, acelerada o blástica. Así, las médicas hematólogas Olga Vargas Castro y Carol Díaz Bardales del servicio de Hematología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen y el médico hematólogo José Untama Flores del servicio de Hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI las solicitudes de uso del producto farmacéutico ponatinib no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según las siguientes preguntas PICO:

Red Prestacional Almenara

Tabla 1. Pregunta PICO inicial propuesta 1

P	Paciente masculino de 41 años con diagnóstico de leucemia mieloide crónica asociada a cromosoma Philadelphia positivo, presentando mutación T315I, estudio que se realiza por resistencia clínica al tratamiento con inhibidor de tirosinkinasa Imatinib. Actualmente sin respuesta, persiste en malas condiciones generales, baja significativa de peso, esplenomegalia y síntomas constitucionales como fiebre, fatiga. Citopenias persistentes. Dependiente transfusional.
I	Ponatinib vía oral, a una dosis de 45 mg al día hasta alcanzar respuesta molecular mayor y disminuir dosis de mantenimiento de 30 mg a 15 mg, reducción de la dosis a 15 mg/día después de logro de BCR-ABL 15<=1 %
C	Trasplante de progenitores hematopoyéticos
O	Alcanzar respuesta terapéutica molecular superior a trasplante de progenitores hematopoyéticos

Tabla 2. Pregunta PICO inicial propuesta 2

P	Paciente masculino de 36 años de edad con diagnóstico de leucemia mieloide crónica asociada a cromosoma Philadelphia positivo, presentando mutación T315I, estudio que se realiza por resistencia clínica al tratamiento con inhibidor de tirosinkinasa Imatinib. Actualmente sin respuesta. Clínicamente con baja significativa de peso, esplenomegalia y síntomas constitucionales como fiebre, fatiga. Citopenias
----------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	persistentes.
I	Ponatinib vía oral, a una dosis de 45 mg al día hasta alcanzar respuesta molecular mayor y disminuir dosis de mantenimiento de 30 mg a 15 mg, reducción de la dosis a 15 mg por día después de logro de BCR-ABL 15 \leq 1 %
C	Trasplante de progenitores hematopoyéticos, alogénico; el paciente no cuenta con donante emparentado.
O	Alcanzar respuesta terapéutica molecular superior a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Tabla 3. Pregunta PICO inicial propuesta 3

P	Paciente adulto (mayor de 18 años) con Leucemia Mieloide Crónica (Philadelphia positivo), con mutación T315I
I	Tratamiento con Ponatinib 45 mg al día
C	Inhibidores de tirosina kinasa 45 mg de 1era y 2da generación
O	Respuesta citogenética completa, respuesta molecular mayor, sobrevida global.

Red Prestacional Rebagliati

Tabla 4. Pregunta PICO inicial propuesta 4

P	Pacientes adultos con leucemia mieloide crónica con mutación T315I, en fase crónica o acelerada o crisis blástica
I	Ponatinib 45 mg X día
C	No hay comparador disponible aprobado en EsSalud
O	Tasa de respuesta, sobrevida libre de progresión, sobrevida global

Luego de reuniones técnicas con especialistas incluidos en el equipo redactor, además de representantes del equipo evaluador del IETSI, se combinaron los términos de las preguntas PICO originales en una sola, por corresponder en términos generales a la misma población e intervención, para satisfacer la necesidad de los casos de los pacientes que originaron la solicitud, y las necesidades de otros con la misma condición clínica. Las diferentes reuniones ayudaron en la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Tabla 5. Pregunta PICO final

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.

B. ASPECTOS GENERALES

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa caracterizada por la producción excesiva de granulocitos maduros y en maduración. La LMC está asociada con la fusión de dos genes: BCR (en el cromosoma 22) y ABL1 (en el cromosoma 9) que da como resultado el gen BCR-ABL1. Esta fusión anormal resulta de la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 que da lugar a un cromosoma anormal 22 llamado cromosoma Filadelfia. Este cromosoma es el que alberga el gen de fusión BCR-ABL1 (Hehlmann, Hochhaus, and Bacarani 2007).

El gen de fusión BCR-ABL1 da como resultado la formación de la proteína de fusión BCR-ABL1, producto que incluye un dominio enzimático del ABL1 con actividad catalítica de tirosina kinasa desregulada. Esta última se encuentra implicada en la patogénesis de la LMC (Hehlmann, Hochhaus, and Bacarani 2007).

En ausencia de tratamiento, la LMC tiene un curso clínico trifásico o bifásico progresando de una fase estable crónica a una fase acelerada y a una crisis blástica. La fase crónica está presente en el 85 % de los pacientes al momento del diagnóstico y suele ser asintomática hasta en un 50 % de los pacientes. Esta fase es controlable con diversos tratamientos. Sin embargo, al cabo de un tiempo variable, generalmente de tres a cinco años después del diagnóstico, la enfermedad evoluciona a una fase muy agresiva, la crisis blástica de la LMC, parecida a una leucemia aguda, por lo general refractaria al tratamiento. La evolución de la fase crónica a la crisis blástica puede ocurrir de forma brusca (en aproximadamente la mitad de los casos) o pasando antes por una fase acelerada. En esta fase se nota un cambio progresivo de la enfermedad, con presencia de síntomas que incluyen fiebre, sudoración excesiva, pérdida de peso, dolores óseos y molestias en el abdomen por la hepatomegalia (Van Etten 2018).

Aunque el diagnóstico puede hacerse con bastante precisión por características morfológicas en la sangre y la médula, el “estándar de oro” para el diagnóstico de la LMC es la demostración del cromosoma Filadelfia o la translocación t (9; 22) subyacente mediante técnicas citogenéticas convencionales, o la demostración del gen de fusión BCR-ABL1 o el producto de fusión mediante análisis por hibridación fluorescente in situ (FISH, por sus siglas en inglés) o reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) (Van Etten 2018).

La LMC representa aproximadamente el 15 al 20 % de las leucemias en adultos. Su incidencia anual a nivel mundial es de 1 a 2 casos por 100,000 habitantes. La mediana de edad de presentación es de aproximadamente 50 años (Sant et al. 2010; Cheng 2013). La exposición a la radiación ionizante es, a la fecha, el único factor de riesgo conocido (Van Etten 2018). En el Perú, de acuerdo al Registro de Cáncer de Lima Metropolitana del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del 2004, la LMC es una de las cinco neoplasias más comunes, representando la sexta causa de muerte por cáncer (4.5 % del total de defunciones en el año 2004) (Cabrera et al. 2010).

Tal como se menciona en los aspectos generales del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 070-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 (IETSI-ESSALUD 2016), las opciones de tratamiento para la LMC son limitadas e incluyen las siguientes: el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH), los inhibidores de tirosina kinasa (ITK) y la terapia paliativa con agentes citotóxicos. Los factores que influyen en la selección del tratamiento son la fase de la enfermedad, la disponibilidad de un donante para el alo-TPH, la edad del paciente, la presencia de comorbilidades médicas que afectan la idoneidad del paciente para el alo-TPH, y la respuesta al tratamiento con ITK.

El alo-TPH es el único tratamiento con capacidad de curación demostrada a largo plazo en pacientes con LMC. No obstante, este tratamiento tiene la desventaja de aumentar el riesgo de morbimortalidad, además de estar indicado sólo para un grupo seleccionado de pacientes que cumplen con ciertos criterios. Por su parte, los ITK (imatinib, nilotinib, dasatinib), aunque no son curativos, pueden lograr el control a largo plazo de la enfermedad, debido a lo cual se han convertido en el tratamiento de elección inicial para la mayoría de pacientes con LMC en fase crónica (Negrin and Schiffer 2018).

La resistencia al tratamiento con ITK (imatinib, nilotinib, dasatinib) en cualquier línea puede surgir como consecuencia de un cambio genético llamado mutación T315I, la cual se encuentra presente en aproximadamente el 7 % de los pacientes con LMC (Norozzi et al. 2016; Mahdy, Abdulhussien, and Hussein 2017). En este escenario clínico, la Sociedad

Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés) recomienda el inicio del tratamiento con ponatinib y simultáneamente la evaluación para el alo-TPH (ESMO 2017).

En la actualidad, EsSalud cuenta con los ITK imatinib y dasatinib como tratamiento farmacológico de primera y segunda línea de la LMC, respectivamente. Adicionalmente, el IETSI ha aprobado el uso de nilotinib en un escenario de tercera línea. Sin embargo, existe una fracción de pacientes resistentes al tratamiento con los ITK previamente mencionados como consecuencia de la mutación T315I, en quienes los especialistas consideran pertinente el uso de ponatinib. En esta población específica de pacientes, los especialistas juzgaron que el mejor comparador disponible en EsSalud es la mejor terapia de soporte (hidroxiurea o interferón alfa) y que el alo-TPH (intervención indicada en pacientes con mutación T315I) no puede ser considerada como tratamiento alternativo dado su restricción a un subgrupo de pacientes (que cumpla con ciertas condiciones para ser sometidos a trasplante), además de estar sujeto a la disponibilidad de los donantes (lo cual es muy limitado). De hecho, los especialistas mencionaron que el uso de ponatinib no reemplazaría al alo-TPH, sino que supondría una opción terapéutica en los pacientes que se encuentran en lista de espera, los no candidatos a trasplante o aquellos con recaída post-trasplante.

En este sentido, el objetivo de la presente evaluación de tecnología sanitaria fue evaluar la eficacia y seguridad de ponatinib, con respecto a la mejor terapia de soporte, en pacientes adultos con diagnóstico de leucemia mieloide crónica, mutación T315I positiva, en fase crónica, acelerada o blástica.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: PONATINIB

Ponatinib (Iclusig®) es un inhibidor de la tirosina kinasa que actúa bloqueando la tirosina kinasa denominada BCR-ABL. Esta enzima se encuentra en algunos receptores sobre la superficie de células leucémicas, donde contribuye a que las células se dividan sin control. Al bloquear la BCR-ABL, ponatinib ayuda a controlar el crecimiento y propagación de las células leucémicas.

Ponatinib está aprobado por la Agencia Reguladora de Medicamentos de Estados Unidos, *Food and Drug Administration* (FDA) y por la Agencia Europea de Medicamentos, *European Medicines Agency* (EMA) para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica en fase crónica, acelerada o blástica que sean resistentes o intolerantes a dasatinib o nilotinib; en quienes no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o quienes presenten la mutación T315I. Es importante mencionar que, dado el pequeño número de pacientes con LMC, ponatinib ha sido

designado «medicamento huérfano» por ambas entidades. La dosis recomendada es de 45 mg una vez al día (U.S. Food and Drug Administration 2018; European Medicines Agency 2018).

Ambas etiquetas aprobadas por la FDA y EMA presentan una advertencia de uso de ponatinib dado el reporte de casos de coágulos sanguíneos y obstrucciones en las arterias o venas en al menos un 35 % de pacientes tratados. Asimismo se advierte la posibilidad de falla cardiaca y hepatotoxicidad, por lo que se recomiendan una serie de medidas para disminuir dichos riesgos (U.S. Food and Drug Administration 2018; European Medicines Agency 2018). Ponatinib no se encuentra disponible en el mercado peruano.

Debido a que no se cuenta con información sobre los costos del medicamento en el contexto local, se tomó como referencia la data reportada por la Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías de Salud (CADTH, por sus siglas en inglés) en su revisión pan canadiense para ponatinib. En este documento se reporta que el costo de adquisición de ponatinib es de aproximadamente \$330.77(dólar canadiense) por tableta de 45 mg. Considerando el costo de adquisición por unidad y la dosis indicada en la etiqueta aprobada por la FDA (45 mg por día); el costo del tratamiento por un curso de 28 días según lo mencionado por CADTH sería de \$9,261.56 por paciente, lo cual representa un costo de tratamiento anual de \$111,138.72 por paciente (equivalente a aproximadamente S/ 279,596.42). Dichas estimaciones no incluyen los costos relacionados a la importación del producto.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de ponatinib, con respecto a la mejor terapia de soporte, en pacientes adultos con diagnóstico de leucemia mieloide crónica, mutación T315I positiva, en fase crónica, acelerada o blástica. Se utilizó las bases de datos *The Cochrane Library*, MEDLINE y el metabuscador TRIP Database, priorizándose evidencia proveniente de revisiones sistemáticas o metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados.

Asimismo, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, incluyendo *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* y páginas web de organizaciones oncológicas elaboradoras de guías. Se hizo una búsqueda adicional en la página web de *clinicaltrials.gov*, para poder identificar ensayos clínicos en curso o que no hayan sido publicados.

La búsqueda sistemática se basó en una metodología escalonada, la cual consistió en la búsqueda inicial de estudios secundarios (tipo revisiones sistemáticas de ensayos clínicos) que respondan a la pregunta PICO, seguido de la búsqueda de estudios primarios (tipo ensayos clínicos controlados aleatorizados).

D. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos:

- Chronic myeloid leukaemia
- Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive [Mesh¹]
- Ponatinib
- Iclusig
- Allogeneic stem cell transplantation
- Stem Cell Transplantation [Mesh]

E. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

¹ Encabezados de Temas Médicos (en inglés, MeSH es el acrónimo de *Medical Subject Headings*)

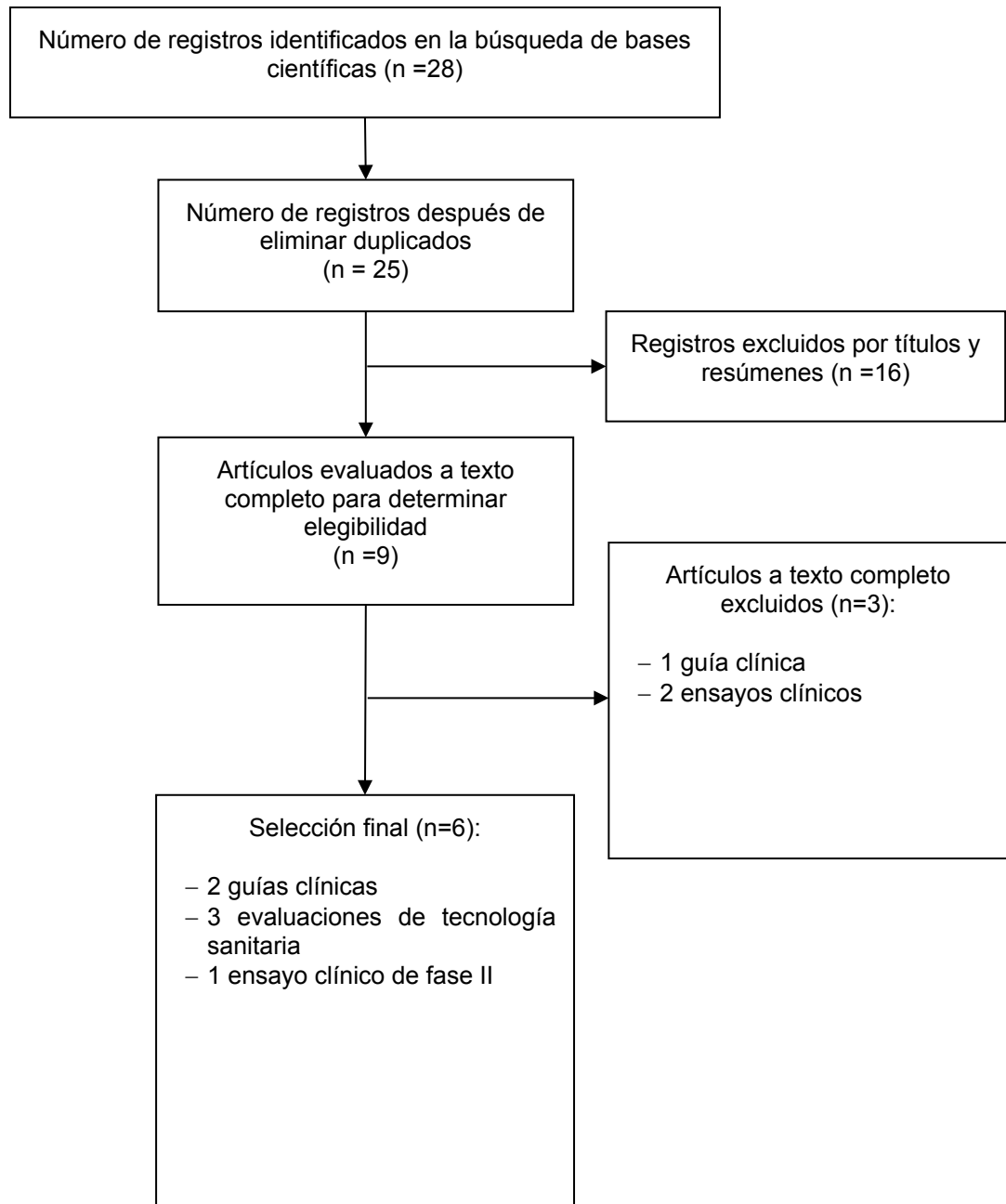
Inicialmente, la búsqueda bibliográfica se limitó a guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y revisiones sistemáticas (RS) o metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) que hayan evaluado la pregunta PICO de interés del presente dictamen. Debido a que no se encontraron RS ni ECA que respondieran directamente a la pregunta PICO, la búsqueda bibliográfica se amplió a ensayos clínicos de fase II de un solo brazo.

La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase consistió en la revisión de los títulos o los resúmenes y fue realizada por dos evaluadores. Esta fase permitió preseleccionar los estudios a incluir y/o los que requerían más información para decidir. En la segunda fase se aplicó de nuevo los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron pre-seleccionados (Figura 1).

Con respecto a las GPC, se priorizaron las guías de “novo” más actualizadas (últimos dos años) que incluyeran la gradación de las recomendaciones brindadas y el nivel de evidencia en las que se basaron sus recomendaciones. Con respecto a las ETS, se seleccionaron aquellas publicadas en los últimos cinco años.

IV. RESULTADOS

Figura 1. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda de la literatura sobre la eficacia y seguridad de ponatinib, con respecto a la mejor terapia de soporte, en pacientes adultos con diagnóstico de leucemia mieloide crónica, mutación T315I positiva, en fase crónica, acelerada o blástica.

Guías de práctica clínica:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

Se incluyeron las guías para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica realizadas por la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés) y la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés).

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia

Se excluyó la guía realizada por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia por no brindar recomendaciones para nuestra población de interés (Ministerio de Salud y Protección Social 2017).

Evaluaciones de Tecnología Sanitaria:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

Se incluyeron las evaluaciones elaboradas por el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, por sus siglas en inglés), la Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías de Salud (CADTH, por sus siglas en inglés) y el Consorcio Escocés de Medicamentos (SMC, por sus siglas en inglés).

Revisiones sistemáticas o meta-análisis:

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

Ensayos clínicos:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

Se incluyó el ensayo clínico de fase II de Cortes et al., por ser el estudio en el cual se basaron todas las recomendaciones de ponatinib en nuestra población de interés.

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia

Se excluyeron dos ensayos clínicos con ponatinib por no tratarse de estudios realizados en pacientes previamente tratados con LMC con mutación T315I (Jain et al., 2015; Lipton et al., 2016).

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

No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados en la página web www.clinicaltrials.gov que respondan a la pregunta PICO de interés.

F. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

European Society for Medical Oncology, 2017 - “*Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*” (ESMO 2017)

Es una guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la leucemia mieloide crónica elaborada por ESMO. La guía utilizó un instrumento de graduación adaptado de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas para medir la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones, en donde la fuerza de las recomendaciones fue medida como A, B, C, D o E y la calidad de la evidencia del I al V.

Con respecto a la información relevante para fines de nuestro dictamen, ESMO recomienda el uso de ponatinib en pacientes con LMC, mutación T315I positiva, en fase crónica, acelerada y blástica (V: baja calidad de evidencia proveniente de estudios sin grupo control, reporte de casos u opinión de expertos, A: recomendación fuerte). Esta recomendación se basa en los resultados de un ensayo clínico de un solo brazo cuya población incluía pacientes con mutación T315I (Cortes et al., 2013). Este estudio se describe en detalle en la sección de ensayos clínicos del presente dictamen. Además, ESMO menciona que ponatinib es el único ITK disponible comercialmente con actividad contra la mutación T315I, y que, si bien el riesgo de toxicidades serias y de eventos trombóticos con ponatinib es significativo, los beneficios superan los riesgos en este grupo de pacientes.

Así, esta guía permite responder a nuestra pregunta PICO, pues en ella se recomienda el uso de ponatinib en pacientes con LMC, mutación T315I positiva, en fase crónica, acelerada y blástica. A pesar de que la recomendación de uso de ponatinib estuvo basada en evidencia de baja calidad metodológica, los expertos clínicos valoraron que este brinda un beneficio clínico sustancial en pacientes con LMC, formulando una recomendación fuerte a favor de su uso en este escenario clínico.

National Comprehensive Cancer Network, 2018 – “NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Myeloid Leukemia Version 4.2018 – January 24, 2018” (NCCN 2018)

Es una guía de práctica clínica para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica elaborada por NCCN. La NCCN basa sus recomendaciones en la calidad de la evidencia científica y el consenso del panel de miembros elaborados de la guía, clasificándolas en 4 categorías según su instrumento de graduación (1, 2A, 2B y 3).

La NCCN recomienda el uso de ponatinib en pacientes con LMC, mutación T315I positiva, con categoría 2A (basado en un bajo nivel de evidencia como ensayos clínicos aleatorizados con limitaciones metodológicas y un consenso uniforme de que la intervención es apropiada). La recomendación de ponatinib se basa en los resultados del estudio PACE, el cual evaluó los efectos de ponatinib en una cohorte de pacientes con LMC resistente o intolerante a dasatinib o nilotinib, o con mutación T315I (Cortes et al., 2013). Dicho estudio se describe en detalle en la sección de ensayos clínicos. En la guía se describen los resultados de la extensión del estudio PACE con un mínimo de seguimiento de 52 meses, reportándose una RCM en el 60 % de los pacientes en fase crónica; además, se reportó una tasa de supervivencia a los 5 años de 77 %. Sin embargo, esta evidencia fue excluida del presente dictamen por tratarse de un resumen de congreso de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, por sus siglas en inglés). Además, NCCN menciona que en la actualidad ponatinib se encuentra indicada para todas las fases de la LMC en el tratamiento de pacientes con mutación T315I. Con la misma categoría de recomendación, NCCN recomienda que los pacientes con mutación T315I sean reclutados en ensayos clínicos.

De este modo, al igual que ESMO, NCCN recomienda el uso de ponatinib en pacientes con LMC positiva para mutación T315I, independientemente de la fase de la enfermedad. Adicionalmente, NCCN recomienda (con la misma categoría de recomendación) que los pacientes con mutación T315I sean reclutados en ensayos clínicos con tratamientos promisorios, lo cual sugiere que el beneficio clínico con ponatinib en este grupo particular de pacientes no está claramente definido.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

National Institute for Health and Care Excellence, 2017 – “*Ponatinib for treating chronic myeloid leukaemia and acute lymphoblastic leukaemia*” (The National Institute for Health and Care Excellence 2017)

En su evaluación de tecnología sanitaria, NICE optó por recomendar ponatinib para el tratamiento de pacientes con LMC resistente o intolerante a dasatinib o nilotinib (tercera línea de tratamiento), o en pacientes con mutación T315I, en fase crónica, acelerada y blástica, condicionado a un descuento sobre el precio de ponatinib de carácter confidencial. Dicha recomendación estuvo basada en el estudio PACE, ensayo clínico de fase II, multicéntrico, de etiqueta abierta, y de un solo brazo que evaluó el efecto de ponatinib sobre la RCM a los 12 meses de tratamiento en pacientes con LMC en fase crónica y sobre la RHM a los 6 meses de tratamiento en pacientes con LMC en fase acelerada y blástica. Este estudio es evaluado más adelante en la sección de ensayos clínicos del presente dictamen.

De acuerdo a la evaluación de NICE, la evidencia reportada en el estudio PACE fue suficiente para concluir que ponatinib es un medicamento efectivo en nuestra población de interés. Con respecto a la seguridad, NICE mencionó que el riesgo de eventos adversos puede ser minimizado ajustando las dosis y las frecuencias de administración del medicamento. Dicha conclusión fue formulada a pesar de las diversas limitaciones detectadas en el estudio por los expertos de NICE, las cuales incluyeron la falta de un grupo de comparación, el pequeño número de pacientes y la incertidumbre respecto a la mejor dosis y duración del tratamiento con ponatinib.

Por su parte, los resultados del análisis de costo-efectividad presentado por la industria farmacéutica elaboradora de ponatinib, los cuales fueron formulados en torno a una gran incertidumbre, mostraron que ponatinib era costo-efectivo en comparación a la mejor terapia de soporte en pacientes con LMC en fase crónica. En el caso de los pacientes con LMC en fase acelerada y crisis blástica, NICE optó por utilizar el umbral de costo-efectividad para enfermedades al término de la vida (es decir, enfermedades cuya esperanza de vida es menor a 2 años), lo cual implica un aumento en la disponibilidad a pagar por año de vida ganado ajustado por calidad (AVAC). Siguiendo esta consideración, NICE concluyó que ponatinib también era costo-efectivo en los pacientes con fases avanzadas de la enfermedad. Es importante mencionar que la evaluación económica elaborada por NICE no tomó en cuenta los costos de mercado de ponatinib, sino que consideró los costos reducidos considerados en el acuerdo confidencial entre la compañía elaboradora de ponatinib y NICE. Dicho de otro modo, los resultados del análisis de costo-efectividad no son aplicables a nuestro contexto, ya que este fue realizado en torno a un

valor económico incierto, diferente al costo actual de ponatinib en el mercado internacional.

Si bien, la evaluación de NICE proporciona información para el presente dictamen, el equipo técnico evaluador del IETSI valoró que la decisión final de NICE no es transferible al contexto de EsSalud, pues sus resultados estuvieron sujetos a un análisis de costo-efectividad en la población general de pacientes con LMC, en el cual se aplicaron descuentos de carácter confidencial sobre el precio de ponatinib, lo cual favorece la efectividad de ponatinib en relación a su costo en nuestra población de interés.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2015 – Pan-Canadian Oncology Drug Review: “*Final recommendation for Ponatinib (Iclusig) for Chronic Myeloid Leukemia/ Acute Lymphoblastic Leukemia*” (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2015)

Como parte del proceso de la revisión de medicamentos de CADTH, el Comité Canadiense de Expertos en Drogas realizó una evaluación de tecnología sanitaria sobre la eficacia, seguridad y costo-efectividad de ponatinib en el tratamiento de pacientes con LMC y leucemia linfoblástica aguda, con el fin último de formular una recomendación sobre el financiamiento de ponatinib en el sistema de salud canadiense.

En esta evaluación, el comité optó por recomendar el uso de ponatinib en pacientes con LMC en fase crónica, acelerada y blástica, que no responden o toleran otros ITK, incluyendo el subgrupo de pacientes con mutación T315I, condicionado a un descuento confidencial sobre el precio de ponatinib negociado con la empresa que produce el medicamento. Dicha recomendación se basó en la evidencia proveniente del estudio PACE, el cual se describe en detalle en la sección de ensayos clínicos del presente dictamen. Al respecto el comité mencionó que una de las principales limitaciones del estudio fue su diseño no comparativo (sin grupo control) lo cual no permitió cuantificar la magnitud del efecto de ponatinib.

Con respecto a la seguridad de ponatinib, los resultados del estudio PACE mostraron una importante toxicidad relacionada al medicamento (trombocitopenia en el 39 % de los pacientes, neutropenia en 19 %, entre otros eventos hematológicos y no hematológicos), lo que condujo a que la mayoría de pacientes interrumpiera (67 %) o redujera la dosis (55 %). Adicionalmente se reportaron eventos adversos serios, incluyendo pancreatitis (5 %) y trombocitopenia (2 %), así como cinco muertes causadas por ponatinib. De este modo, el comité concluyó que la toxicidad de ponatinib fue sustancial y sugirió que su manejo se lleve a cabo por médicos especialistas con amplia experiencia en el tratamiento de la LMC.

Con respecto a la eficacia de ponatinib, los resultados del estudio mostraron un efecto sobre la tasa de respuesta citogenética, el cual, a criterio del comité, fue consistente con los resultados de sobrevida global. Específicamente, para la población de pacientes con mutación T315I, es decir, nuestra población de interés, el comité señaló que los resultados fueron similares a los observados en la población general de pacientes con LMC. Por otro lado, el comité mencionó que, si bien el estudio no evaluó la calidad de vida y mostró una alta tasa de eventos adversos, el beneficio clínico neto (balance entre riesgos y beneficios) de ponatinib concordó con los valores y preferencias de los pacientes.

Adicionalmente, el comité optó por no concluir con respecto a la costo-efectividad de ponatinib dada la falta de estudios de comparación directa versus otras intervenciones para LMC, y la falta de datos sobre la calidad de vida. Aquí es importante mencionar que la recomendación final de ponatinib estuvo sujeta a un descuento de carácter confidencial sobre el precio con el fin de reducir la incertidumbre sobre el impacto presupuestal del medicamento en el sistema de salud canadiense.

Así, tomando en cuenta lo previamente mencionado, el equipo técnico evaluador del IETSI consideró que la recomendación de uso de ponatinib emitida por la agencia canadiense no es aplicable al contexto local ya que estuvo condicionada a un descuento de carácter confidencial acordado con el fabricante, además de estar influenciada por un contexto económico que no es extrapolable a la realidad de un país de medianos ingresos como el Perú.

Scottish Medicines Consortium, 2015 – “*Ponatinib 15mg, 45mg film-coated tablets (Iclusig®)*. SMC No. 1032/15” (Scottish Medicines Consortium 2015)

SMC optó por recomendar el uso de ponatinib dentro del sistema de salud de Escocia para el tratamiento de pacientes adultos con LMC en fase crónica, acelerada o blástica que sean resistentes o intolerantes a dasatinib o nilotinib; en quienes no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o quienes presenten la mutación T315I. Cabe mencionar que, en dicha evaluación, SMC designó a ponatinib como medicamento huérfano, razón por la cual se aceptó un mayor grado de incertidumbre respecto a la efectividad del medicamento.

La recomendación de uso de ponatinib se basó en el estudio PACE, ensayo clínico de fase II de un solo brazo (Cortes et al., 2013) que evaluó los efectos de ponatinib en pacientes adultos con LMC previamente tratados con dasatinib/nilotinib o con mutación

T315I. Los desenlaces primarios del estudio fueron la respuesta citogenética mayor (RCM) a los 12 meses del estudio, en pacientes con LMC en fase crónica, y la respuesta hematológica mayor (RHM) a los 6 meses del estudio, en pacientes con LMC en fase acelerada o blástica. Después de una mediana de seguimiento de 15 meses, el 56 % de los pacientes con LMC en fase crónica logró una RCM, 51 % en el grupo resistente/intolerante y 70 % en el subgrupo T315I. En los pacientes con LMC en fase acelerada o blástica, el 56 % y el 31 % de los pacientes logró una RHM, respectivamente. Los resultados del estudio PACE se describen en detalle en la sección de ensayos clínicos el presente dictamen.

Adicionalmente, SMC consideró los resultados del estudio PACE con una mediana de seguimiento de 24 meses, los cuales fueron proporcionados por la compañía farmacéutica elaboradora de ponatinib (data no publicada). Dicha información fue consistente con los resultados previamente descritos con un seguimiento de 15 meses, observándose que la respuesta continuaba manteniéndose hasta los dos años en el 89 % de los pacientes con LMC en fase crónica. Respecto a la seguridad, los eventos adversos (EA) serios no hematológico más comunes fueron la neumonía (6.2 %), pancreatitis (5.6 %), pirexia (4.2%) y dolor abdominal (4.0 %), mientras que los EA serios hematológicos más comunes fueron la anemia (3.3 %), trombocitopenia (3.1 %) y la neutropenia febril (2.9 %). En general, los eventos adversos más comunes relacionados al tratamiento (≥ 20 %) fueron la reducción del conteo plaquetario, rash, dolor abdominal, cefalea, constipación y piel seca.

La evaluación de SMC también tomó en cuenta la opinión de los especialistas clínicos y representantes de los pacientes en cuestión. En su participación, estos grupos manifestaron que los pacientes con mutación T315I carecen de opciones terapéuticas efectivas y que ponatinib representa una opción de tratamiento para optimizar la esperanza de vida y calidad de vida en este pequeño grupo de pacientes. Asimismo, indicaron que los eventos adversos cardiovasculares asociados con ponatinib pueden ser controlados mediante reducciones de dosis.

En relación a la evaluación económica de ponatinib, la compañía farmacéutica que produce ponatinib presentó un análisis de costo-efectividad el cual fue tomado en la decisión final de SMC. Para fines del presente dictamen, se procede a describir los resultados que comparan ponatinib con la mejor terapia de soporte, incluyendo el uso de hidroxiurea e interferón alfa. En cuanto a los pacientes con LMC en fase crónica, la razón de costo-efectividad incremental (RCEI) para ponatinib versus hidroxycarbamida (hidroxiurea) fue de £14,860 por AVAC. Además, en este grupo de pacientes, interferón alfa resultó ser menos efectivo y más costoso (estrategia dominada) respecto a ponatinib. Por otro lado, en los pacientes con LMC en fase acelerada y blástica no candidatos a

trasplante, la RCEI para ponatinib versus mejor terapia de soporte fue de £16,029 y £115,835 por AVAC, respectivamente. En referencia a los pacientes con LMC en fase acelerada y blástica candidatos a trasplante, no se realizaron comparaciones versus la mejor terapia de soporte. Dicho de otro modo, ponatinib resultó ser costo-efectivo o dominante comparado a la mejor terapia de soporte en todos los escenarios clínicos previamente descritos (considerando un valor de RCEI superior de £200,000 a £300,000 por AVAC ganado para los medicamentos huérfanos).

Es importante mencionar que los resultados de costo-efectividad previamente descritos fueron obtenidos en torno a un alto grado de incertidumbre con respecto al beneficio clínico de ponatinib, pues se basaron en comparaciones indirectas obtenidas de estudios con diseños heterogéneos y un limitado número de pacientes. Si bien no se llevó a cabo un análisis de costo-efectividad en pacientes con mutación T315I, los expertos clínicos consideraron que los mejores comparadores en los pacientes no candidatos a trasplante incluían la hidroxycarbamida y el interferón alfa, por lo que los resultados en base a estos comparadores podrían ser de relevancia para este grupo específico de pacientes.

Así, esta evaluación de tecnología sanitaria realizada por SMC responde a nuestra pregunta PICO brindando una recomendación a favor del uso de ponatinib en nuestra población de interés, esto es, pacientes con LMC, mutación T315I positiva, en fase crónica, acelerada y blástica. Dicha recomendación se basó en la evidencia proveniente del estudio PACE y la opinión de expertos clínicos y representantes de pacientes, quienes enfatizaron que este grupo particular de pacientes carece de opciones terapéuticas efectivas.

iii. ENSAYOS CLÍNICOS

**Ensayo clínico de fase II, estudio *PACE (Ponatinib Ph+ ALL and CML Evaluation)*.
ClinicalTrials.gov ID: NCT01207440 (Cortes et al. 2013)**

El objetivo de este ensayo clínico de fase II, multicéntrico y de etiqueta abierta, fue evaluar los efectos terapéuticos y toxicidad de ponatinib en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) o leucemia linfoblástica aguda (LLA), con resistencia o intolerancia a dasatinib o nilotinib, o con mutación T315I. El estudio fue financiado por *Ariad Pharmaceuticals*, la empresa farmacéutica que produce ponatinib.

Se seleccionaron pacientes adultos con LMC o LLA Filadelfia positivo. Las fases de la enfermedad fueron definidas de acuerdo a los criterios descritos por Talpaz et al. (Talpaz et al., 2006). Los pacientes tenían que ser resistentes o intolerantes a dasatinib o nilotinib,

o haber desarrollado la mutación T315I después de la terapia con cualquier ITK. Además, los pacientes tenían que tener un estado de desempeño ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 2 o menos, una función renal y hepática adecuada, un estado pancreático normal, y un intervalo QT normal. Se excluyeron los pacientes con historia previa de pancreatitis.

Después del periodo de selección, los pacientes fueron asignados a una de seis cohortes en función de la fase de la enfermedad y la presencia de la mutación T315I: A (LMC en fase crónica, resistente o intolerante a dasatinib o nilotinib); B (LMC en fase crónica, con mutación T315I); C (LMC en fase acelerada, resistente o intolerante a dasatinib o nilotinib); D (LMC en fase acelerada, con mutación T315I); E (LMC en fase blástica o LLA Filadelfia positivo, resistente o intolerante a dasatinib o nilotinib); y F (LMC en fase blástica o LLA Filadelfia positivo, con mutación T315I). Todos los pacientes recibieron ponatinib oral 45 mg una vez al día hasta la progresión de la enfermedad, el desarrollo de intolerancia, o el retiro del consentimiento por parte del paciente o la decisión del investigador. Las seis cohortes se analizaron por separado.

Para los pacientes con LMC en fase crónica, el desenlace primario fue la RCM en cualquier momento durante los primeros 12 meses del estudio. Una RCM se definió como una respuesta citogenética completa (RCC) (definida como ninguna célula Filadelfia positiva) o una respuesta citogenética parcial (RCP) (definida como 1 % a 35 % de células Filadelfia positivo). Los pacientes con LMC en fase crónica con RCP al inicio del estudio tuvieron que alcanzar RCC para lograr una RCM. Por otro lado, aquellos con RCC al inicio del estudio no se incluyeron en el estudio.

Para los pacientes con LMC en fase acelerada o blástica, o con LLA Filadelfia positivo, el resultado primario fue la RHM durante los primeros seis meses del estudio. Una RHM se definió como una respuesta hematológica completa y se confirmó mediante análisis de sangre después de ≥ 28 días. Los pacientes con RHM al inicio del estudio no fueron elegibles para el estudio.

Los desenlaces secundarios para todos los diagnósticos incluyeron la respuesta molecular mayor (RMM), la duración de la respuesta, la sobrevida libre de progresión, la sobrevida global y la seguridad. Las evaluaciones de la respuesta se realizaron cada 3 meses en pacientes con LMC en fase crónica o al final del ciclo 1 (28 días), ciclo 2 y cada 2 meses a partir de entonces en pacientes con LMC en fase acelerada o blástica o LLA Filadelfia positivo.

Resultados

En total, se reclutaron 449 pacientes. El análisis de eficacia incluyó 444 pacientes y el de seguridad 449 pacientes. Cinco pacientes fueron enrolados y tratados, pero no fueron asignados a una cohorte debido a la falta de confirmación de la mutación T315I. La edad promedio de los pacientes fue de 59 años. En general, el 93 % de los pacientes habían recibido ≥ 2 ITK previos y el 58 % habían recibido ≥ 3 ITK previos.

En el momento del análisis (9 de noviembre de 2012), la mediana de seguimiento era de 15 meses (rango, <1 a 25), y 222 pacientes (49 %) seguían recibiendo terapia. En total, 227 pacientes (51 %) interrumpieron el tratamiento. Los motivos más frecuentes de interrupción fueron la enfermedad progresiva (en el 7 % de los pacientes con LMC en fase crónica y en el 37 % de los pacientes con enfermedad avanzada) y los eventos adversos (en el 13 % de los pacientes con LMC en fase crónica y en el 12 % de pacientes con enfermedad avanzada).

Eficacia

- *LMC en fase crónica*

De los 267 pacientes con LMC en fase crónica, el 56 % tuvo una RCM (el 51 % de los pacientes con resistencia o efectos secundarios inaceptables de dasatinib o nilotinib y el 70 % de los pacientes con la mutación T315I). La tasa de RCM sostenida después de los 12 meses fue de 91 %. Además, las tasas de sobrevida libre de progresión y sobrevida global a los 12 meses fueron de 80 % y 94 %, respectivamente.

- *LMC en fase acelerada*

De los 83 pacientes con LMC en fase acelerada, el 55 % tuvo una RHM (el 57 % de los pacientes con resistencia o efectos secundarios inaceptables de dasatinib o nilotinib y el 50 % de los pacientes con la mutación T315I) y el 39 % tuvo una RCM (el 34 % y el 56 % en ambos grupos, respectivamente). La tasa de RHM y RCM sostenida después de los 12 meses fue de 48 % y 73 %, respectivamente. Además, las tasas de sobrevida libre de progresión y sobrevida global a los 12 meses fueron de 55 % y 84 %, respectivamente.

- *LMC en fase blástica*

De los 62 pacientes con LMC en fase blástica, el 31 % tuvo una RHM (el 32 % de los pacientes con resistencia o efectos secundarios inaceptables de dasatinib o nilotinib y el 29 % de los pacientes con la mutación T315I) y el 23 % tuvo una RCM (el 18 % y el 29 % en ambos grupos, respectivamente). La tasa de RHM y RCM sostenida después de los 12 meses fue de 42 % y 66 %, respectivamente. Además, las tasas de sobrevida libre de progresión y sobrevida global a los 12 meses fueron de 19 % y 29 %, respectivamente.

Tabla 6. Desenlaces del estudio según fase/mutación de la enfermedad (mediana de seguimiento de 15 meses)

Desenlaces del estudio	LMC en fase crónica		LMC en fase acelerada		LMC/LLA Filadelfia positivo en fase blástica	
	Resistent e/intolerante (N=203)	T315I (N=64)	Resistent e/intolerante (N=65)	T315I (N=18)	Resistent e/intolerante (N=38)	T315I (N=24)
RCM	51 %	70 %	34 %	56 %	18 %	29 %
RCC	40 %	66 %	22 %	33 %	16 %	21 %
RMM	27 %	56 %	14 %	22 %	-	-
RHM	-	-	57 %	50 %	32 %	29 %
SLP a los 12 meses	80 %		55 %		19 %	
SG a los 12 meses	84 %		84 %		29 %	

LMC=Leucemia mieloide crónica; LLA= Leucemia linfoblástica aguda; RCM=Respuesta citogenética mayor; RCC=Respuesta citogenética completa; RMM=Respuesta molecular mayor; RHM=Respuesta hematológica mayor; SLP=sobrevida libre de progresión; SG=Sobrevida global

Seguridad

La duración media del tratamiento con ponatinib fue de 12.8 meses (rango, 1 día a más de 25 meses). Las reducciones de dosis ocurrieron en el 55 % de los pacientes y el 67 % tuvo al menos una interrupción de la dosis. Los EA no hematológicos más comunes relacionados al tratamiento fueron la erupción cutánea (en el 34 % de los pacientes), la piel seca (en el 32 %) y el dolor abdominal (en el 22 %). Estos eventos fueron principalmente de grado 1 o 2 en severidad. Los EA hematológicos más comunes relacionados al tratamiento fueron la trombocitopenia (en el 37 %), la neutropenia (en el 19 %) y la anemia (en el 13 %).

Los EA serios no hematológicos que ocurrieron en al menos el 1 % de los pacientes fueron pancreatitis (en el 5 %), dolor abdominal (en el 2 %), aumento de los niveles de la lipasa (en el 2 %), diarrea (en el 1 %), pirexia (en el 1 %) e infarto de miocardio (en el 1 %). Los EA serios hematológicos que ocurrieron en al menos el 1 % de los pacientes fueron trombocitopenia (en el 2 %), anemia (en el 1 %), neutropenia (en el 1 %), neutropenia febril (en el 1 %) y pancitopenia (en el 1 %). Cinco de las 18 muertes reportadas durante el estudio fueron atribuidas a ponatinib: un paciente con LMC en fase crónica tuvo neumonía, otro en la misma fase tuvo infarto agudo de miocardio, un paciente con LMC en fase acelerada tuvo neumonía fúngica, uno con LMC en fase blástica tuvo hemorragia gástrica, y uno con LLA Filadelfia positivo tuvo paro cardíaco.

También se observaron eventos tromboticos arteriales serios en el 9 % de los pacientes, los cuales se consideraron relacionados con el tratamiento en el 3 %. Además, 56 pacientes (12 %) suspendieron el tratamiento debido a un evento adverso, siendo las causas más comunes la trombocitopenia (18 pacientes, 4 %), el síndrome mielodisplásico (2 pacientes, 0.4 %), la sepsis (2 pacientes, 0.4 %), la neumonía (2 pacientes, 0.4 %), el infarto cerebral (2 pacientes, 0.4 %), y la falla cardíaca (2 pacientes, 0.4 %).

La principal limitación del estudio PACE fue su diseño de etiqueta abierta sin grupo de comparación, por lo que los resultados observados en los desenlaces clínicos evaluados no se pueden atribuir confiablemente al tratamiento con ponatinib, sino que podrían estar sesgados por múltiples factores de confusión no controlados o simplemente podrían ser consecuencia de la naturaleza de la enfermedad o el efecto placebo. Cabe resaltar que este estudio corresponde a un ensayo clínico de fase II, con tamaño de muestra pequeño, cuyo propósito no es evaluar la eficacia clínica de ponatinib sino comprobar la actividad terapéutica y evaluar su inocuidad a corto plazo, así como también determinar la posología y las pautas terapéuticas apropiadas para el uso del medicamento. Si bien este estudio no permite responder a nuestra pregunta PICO de manera directa, fue incluido en el cuerpo de la evidencia del presente dictamen por ser el estudio en el cual se basan todas las recomendaciones de ponatinib en nuestra población de interés.

V. DISCUSIÓN

El presente dictamen recoge la mejor evidencia científica 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. Dado que no se encontraron ECA que respondieran directamente la pregunta PICO formulada, se amplió la búsqueda a ensayos clínicos de fase II de un solo brazo que hayan evaluado los efectos de ponatinib en nuestra población de interés sobre la respuesta citogenética, hematológica y molecular, progresión de la enfermedad, sobrevida global, y seguridad. No se encontraron estudios que hayan evaluado la calidad de vida en nuestra población de interés.

Así, la evidencia científica disponible a mayo del 2018 incluye dos GPC realizadas por ESMO y NCCN; tres ETS elaboradas por NICE de Reino Unido, CADTH de Canadá y SMC de Escocia; y un ensayo clínico de fase II (estudio PACE) (Cortes et al. 2013).

Con respecto a las GPC, tanto ESMO como NCCN, recomiendan el uso de ponatinib en pacientes adultos con leucemia mieloide crónica, mutación T315I positiva, en fase crónica, acelerada o blástica. Dicha recomendación se basó en los resultados del estudio PACE cuya calidad metodológica fue catalogada como baja por ambas organizaciones. Además, resaltaron que ponatinib es el único medicamento indicado en los pacientes con LMC positiva para mutación T315I en fase crónica, acelerada o blástica, y que, si bien los eventos adversos son significantes, los beneficios superan los riesgos en este grupo particular de pacientes. Sin embargo, llama la atención que NCCN adicionalmente recomienda (con la misma fuerza de recomendación) que los pacientes con mutación T315I sean reclutados en ensayos clínicos con tratamientos promisorios, lo cual sugiere que el beneficio clínico con ponatinib en este grupo particular de pacientes no está claramente definido.

Con respecto a las ETS, tanto NICE, CADTH y SMC recomiendan el uso de ponatinib en pacientes adultos con leucemia mieloide crónica, mutación T315I positiva, en fase crónica, acelerada o blástica. Las tres organizaciones basaron sus recomendaciones en el estudio PACE el cual tuvo una mediana de seguimiento de 15 meses. Adicionalmente, SMC tomó en cuenta los resultados de una extensión del estudio PACE con una mediana de seguimiento de 24 meses. Dicha extensión del estudio (data no publicada) fue excluida del presente dictamen por no cumplir con los criterios de selección de los estudios. En resumen, las tres instituciones concluyeron que ponatinib es un medicamento eficaz para el tratamiento de pacientes con LMC mutación T315I positiva y que los eventos adversos (los cuales fueron sustanciales) pueden manejarse mediante reducciones de dosis. Entre las principales limitaciones metodológicas del estudio PACE identificadas por NICE,

CADTH y SMC figuran la falta de un grupo de comparación, el pequeño número de pacientes y la incertidumbre respecto a la mejor dosis y duración del tratamiento con ponatinib.

En relación a las evaluaciones económicas de ponatinib, las tres organizaciones tuvieron aproximaciones diferentes basadas en la población general de pacientes con LMC. NICE optó por aceptar un análisis de costo-efectividad en base a un precio reducido de ponatinib producto de un descuento de carácter confidencial realizado con la empresa que produce ponatinib. Adicionalmente, optó por clasificar a ponatinib como medicamento para el término de la vida (específicamente para las fases avanzadas de la enfermedad) con lo cual aceptó un mayor grado de incertidumbre respecto a la efectividad del medicamento. Así, considerando ambos factores, una reducción en el precio de ponatinib y un umbral de costo-efectividad más alto, NICE concluyó que ponatinib era costo-efectivo en comparación a la mejor terapia de soporte para el sistema de salud del Reino Unido. Por su parte, CADTH no emitió conclusiones en torno al análisis de costo-efectividad de ponatinib. Esto debido a la gran incertidumbre en torno a la magnitud del efecto de ponatinib, la falta de estudios de comparación directa versus otras intervenciones para LMC, y la falta de información sobre calidad de vida. En base a ello, CADTH decidió pactar un descuento confidencial sobre el precio de ponatinib con la empresa elaboradora de ponatinib con el fin de reducir el impacto presupuestal del medicamento en el sistema de salud canadiense. Finalmente, SMC, tomando en cuenta los análisis realizados por la empresa elaboradora de ponatinib y su designación como medicamento huérfano, reportó resultados de costo-efectividad a favor de ponatinib respecto a la mejor terapia de soporte.

En referencia a las tres ETS previamente descritas, el equipo técnico evaluador del IETSI valoró que, si bien las recomendaciones de ponatinib tienen un fuerte soporte por parte de los especialistas y/o grupo de pacientes, la fuente de evidencia científica radica en un estudio de fase II de un solo brazo, cuya finalidad no fue evaluar la eficacia de ponatinib sino evaluar los efectos terapéuticos y la toxicidad del medicamento en una población de pacientes con LMC que incluía un pequeño número de pacientes con mutación T315I. Dicho de otro modo, ponatinib no ha probado ser un medicamento eficaz en comparación a la mejor terapia de soporte respecto a desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente (e.g., sobrevida global) en nuestra población de interés. Además, dos de las tres instituciones elaboradoras de ETS (NICE y CADTH) condicionaron sus recomendaciones a descuentos de carácter confidencial sobre el precio de ponatinib, lo cual indica que aún para la capacidad de pago de países desarrollados como Canadá y Reino Unido, el beneficio que se puede atribuir a ponatinib no justifica el precio propuesto por el fabricante. Así, dado la incertidumbre sobre el beneficio clínico de ponatinib y el valor económico sobre las decisiones tomadas por dichas instituciones, las recomendaciones de las ETS identificadas en el presente dictamen no son aplicables a

nuestro contexto local en donde prima el valor clínico del medicamento (basado en la evidencia científica) en comparación a las alternativas disponibles en EsSalud.

El estudio PACE es un ensayo clínico de fase II de un solo brazo cuyo objetivo fue evaluar los efectos terapéuticos y la toxicidad de ponatinib en una población de pacientes con LMC que incluía pacientes con mutación T315I, con una mediana de seguimiento de 15 meses. Los resultados de eficacia mostraron una RCM en el 70 %, 56 % y 29 % de los pacientes con mutación T315I positiva en fase crónica, acelerada y blástica, respectivamente; una RMM en el 56 % y 22 % de los pacientes con mutación T315I positiva en fase crónica y acelerada, respectivamente; y una RHM en el 50 % y 29 % de los pacientes con mutación T315I positiva en fase acelerada y blástica, respectivamente. Además, se reportó una tasa de sobrevida libre de progresión a los 12 meses de 80 %, 55 % y 19 % en la población general de pacientes con LMC en fase crónica, acelerada y blástica, respectivamente. De similar forma se reportó una tasa de sobrevida global a los 12 meses de 84 %, 84 % y 29% en la población general de pacientes con LMC en fase crónica, acelerada y blástica, respectivamente.

Al respecto, cabe mencionar que dichos resultados no son interpretables en ausencia de grupo de comparación que permita medir el tamaño del efecto de ponatinib sobre los desenlaces evaluados. Si bien los autores alegan que las tasas de respuesta observadas con ponatinib son sustancialmente mayores a las publicadas previamente para los ITK de segunda generación nilotinib y dasatinib, dicha interpretación debe ser tomada con cautela ya que las comparaciones indirectas a menudo provienen de poblaciones y metodologías heterogéneas que pueden ser la causa de las diferencias observadas a primera vista, por lo tanto, no es apropiado sustentar una eficacia clínica sobre la base de comparaciones indirectas.

Además, es importante reiterar que los efectos sobre los desenlaces evaluados en este ensayo clínico sin grupo control no se pueden atribuir confiablemente al tratamiento con ponatinib, sino que podrían estar sesgados por múltiples factores de confusión no controlados o simplemente podrían ser consecuencia de un efecto placebo o de la naturaleza de la enfermedad. Por otro lado, es de notar que este estudio corresponde a un ensayo clínico de fase II, con tamaño de muestra pequeño, cuyo propósito no es evaluar la eficacia clínica de ponatinib sino comprobar la actividad terapéutica y evaluar su inocuidad a corto plazo, así como también determinar la posología y las pautas terapéuticas apropiadas para el uso del medicamento. Por lo tanto, sus resultados solo tienen carácter exploratorio y son útiles para generar nuevas hipótesis que deben ser confirmadas en futuros ensayos clínicos aleatorizados con ponatinib.

En referencia a la seguridad de ponatinib, los resultados del estudio PACE mostraron una importante toxicidad relacionada al medicamento que conllevó a la interrupción del fármaco o la reducción de la dosis en más de la mitad de los pacientes incluidos en el estudio. Además, se reportaron eventos adversos serios, como pancreatitis y trombocitopenia, y muertes causadas por ponatinib. Al respecto cabe resaltar que, en el año 2013, la FDA solicitó la suspensión de la comercialización y venta de ponatinib debido al aumento sostenido en el número de casos con coágulos sanguíneos potencialmente mortales y angostamiento severo de los vasos sanguíneos causados por el medicamento. Producto de ello, tanto la FDA como la EMA incluyeron notas de precaución sobre el riesgo de eventos tromboticos arteriales en las etiquetas del medicamento (U.S. Food and Drug Administration 2018; European Medicines Agency 2018). Específicamente, la etiqueta vigente aprobada por la FDA para ponatinib menciona lo siguiente:

“ADVERTENCIA: OCLUSIÓN ARTERIAL, TROMBOEMBOLIA VENOSA, INSUFICIENCIA CARDÍACA y HEPATOTOXICIDAD

- *Ocurrió oclusión arterial en al menos un 35 % de los pacientes tratados con ICLUSIG® (ponatinib), incluido infarto de miocardio fatal, derrame cerebral, estenosis de grandes vasos arteriales del cerebro, enfermedad vascular periférica grave y la necesidad de procedimientos de revascularización urgente. Pacientes con o sin factores de riesgo cardiovascular, incluidos pacientes con menos de 50 años de edad, experimentaron estos eventos. Interrumpir o terminar el uso de ICLUSIG de inmediato en caso de oclusión arterial. Se debe considerar el riesgo-beneficio para recomenzar el uso de ICLUSIG.*
- *Ocurrió tromboembolia en el 6 % de pacientes tratados con ICLUSIG. Controlar para detectar evidencia de tromboembolia. Se debe considerar modificar la dosis o discontinuar el uso de ICLUSIG en pacientes que desarrollan tromboembolia venosa grave.*
- *Ocurrió insuficiencia cardíaca, incluidas muertes, en el 9 % de pacientes tratados con ICLUSIG. Controlar la función cardíaca. Interrumpir o cesar el uso de ICLUSIG en caso de nueva insuficiencia cardíaca o agravamiento.*
- *Ocurrió hepatotoxicidad, insuficiencia hepática y muerte en pacientes tratados con ICLUSIG. Controlar la función hepática. Interrumpir el uso de ICLUSIG si se sospecha hepatotoxicidad”.*

Si bien en la actualidad ponatinib cuenta con autorización de comercialización por parte de la FDA y la EMA, la seguridad del fármaco sigue siendo monitoreada intensamente en los mercados de Estados Unidos y Europa, respectivamente.

En resumen, al momento no existe evidencia científica que permita concluir que ponatinib ofrezca un beneficio neto adicional al mejor tratamiento de soporte en pacientes adultos

con diagnóstico de leucemia mieloide crónica, mutación T315I positiva, en fase crónica, acelerada o blástica. La evidencia del estudio PACE, ensayo clínico de fase II de un solo brazo, sugiere que la eficacia de ponatinib es incierta y que, además, existe una alta incidencia de eventos adversos serios relacionados con el medicamento. Además, la información proveniente del seguimiento postcomercialización del fármaco confirma el riesgo potencial de daño, concluyéndose así que existe una alta incertidumbre en relación al riesgo/beneficio de ponatinib.

Cabe resaltar que ponatinib es un producto farmacéutico de alto costo que no cuenta con evidencia que ofrezca beneficios en los desenlaces clínicos relevantes en estos pacientes. Además, en el estudio PACE observaron una alta toxicidad al uso del medicamento, así como también eventos adversos serios. En este contexto de alta incertidumbre en el balance riesgo/beneficio, el alto costo de ponatinib hace que se presente como una tecnología sanitaria con un perfil de costo-oportunidad poco ventajoso para sistemas públicos de servicios de salud como el nuestro.

VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen recoge la mejor evidencia científica 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.
- En resumen, al momento no existe evidencia científica que permita concluir que ponatinib ofrezca un beneficio neto adicional al mejor tratamiento de soporte en nuestra población de interés.
- La evidencia del estudio PACE, ensayo clínico de fase II de un solo brazo, sugiere que la eficacia de ponatinib es incierta y que, además, existe una alta incidencia de eventos adversos serios relacionados con el medicamento. Además, la información proveniente del seguimiento postcomercialización del fármaco confirma el riesgo potencial de daño, concluyéndose así que existe una alta incertidumbre en relación al riesgo/beneficio de ponatinib. Cabe resaltar que ponatinib es un medicamento en estudio que no ha completado las fases requeridas para conocer cuál es su beneficio neto.
- Cabe resaltar que ponatinib es un producto farmacéutico de alto costo que no cuenta con evidencia que ofrezca beneficios en los desenlaces clínicos relevantes en estos pacientes. Además, en el estudio PACE observaron una alta toxicidad al uso del medicamento, así como también eventos adversos serios. En este contexto de alta incertidumbre en el balance riesgo/beneficio, el alto costo de ponatinib hace que se presente como una tecnología sanitaria con un perfil de costo-oportunidad poco ventajoso para sistemas públicos de servicios de salud como el nuestro.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación no aprueba el uso de ponatinib para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica, mutación T315I positiva, en fase crónica, acelerada o blástica.

VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar ensayos clínicos aleatorizados doble ciego que permitan evidenciar la eficacia clínica de ponatinib, en comparación al mejor tratamiento de soporte, en pacientes adultos con leucemia mieloide crónica, mutación T315I positiva, en fase crónica, acelerada o blástica.

Asimismo, se exhorta a realizar el monitoreo de pacientes y tratamiento de soporte con un manejo multidisciplinario de las complicaciones propias de la condición clínica.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Cabrera, Juan Navarro, Olga Vargas Castro, Cecilia Arteta, and Laura Jotimliansky. 2010. "Uso de Recursos Sanitarios Para Tratar La Leucemia Mieloide Crónica En Perú." *Acta Med Per* 27 (1): 53–61.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2015. "Final Recommendation for Ponatinib (Iclusig) for Chronic Myeloid Leukemia/ Acute Lymphoblastic Leukemia."

Cheng, Yimin. 2013. "Trends in Chronic Myeloid Leukemia Survival in the United States from 1975–2009." *Leuk Lymphoma* 54 (7): 1411–17. doi:10.1002/bdra.23483.Autoantibodies.

Cortes, J.E., D.-W. Kim, J. Pinilla-Ibarz, P. le Coutre, R. Paquette, C. Chuah, F.E. Nicolini, et al. 2013. "A Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome–Positive Leukemias." *New England Journal of Medicine* 369: 1783–96. doi:10.1056/NEJMoa1306494.

ESMO. 2017. "Chronic Myeloid Leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis , Treatment and Follow-up † Clinical Practice Guidelines." *Annals of Oncology* 28 (April): 41–51. doi:10.1093/annonc/mdx219.

European Medicines Agency. 2018. "Find Medicines." Accessed April 9. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_landing_page.jsp.

Hehlmann, Rüdiger, Andreas Hochhaus, and Michele Baccarani. 2007. "Chronic Myeloid Leukaemia." *Lancet* 370 (9584): 342–50. doi:10.1016/S0140-6736(07)61165-9.

IETSI-ESSALUD. 2016. "Eficacia Y Seguridad de Nilotinib Para El Tratamiento de Leucemia Mieloide Crónica Con Resistencia O Intolerancia a Imatinib Y Dasatinib Sin Mutación T315I Y ECOG 0-2. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 070—SDEPFYOTS-DETS IETSI-2." Lima, Perú.

Jain, Preetesh, Hagop Kantarjian, Elias Jabbour, Graciela Gonzalez Noguera, Gautam Borthakur, Naveen Pemmaraju, Naval Daver, et al. 2015. "Ponatinib as First-Line Treatment for Patients with Chronic Myeloid Leukaemia in Chronic Phase: A Phase 2 Study." *Lancet Haematol* 2 (9). doi:10.1016/S2352-3026(15)00127-1.Ponatinib.

Lipton, Jeffrey H., Charles Chuah, Agnès Guerci-Bresler, Gianantonio Rosti, David Simpson, Sarit Assouline, Gabriel Etienne, et al. 2016. "Ponatinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukaemia: An International, Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial." *The Lancet Oncology* 17 (5): 612–21. doi:10.1016/S1470-2045(16)00080-2.

Mahdy, Rahem, Adel Abdulhussien, and Luwaa Hussein. 2017. "Association of T315I Mutation with Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in Patients with CML Attended the Oncology-Hematology Center in Al-Najaf City of Iraq." *Karbala International Journal of Modern Science* 3 (4). Elsevier Ltd: 231–40. doi:10.1016/j.kijoms.2017.08.004.

Ministerio de Salud y Protección Social. 2017. “Guía de Práctica Clínica Para La Detección, Tratamiento Y Seguimiento de Leucemias Linfoblástica Y Mieloide En Población Mayor de 18 Años.” Colombia. <http://gpc.minsalud.gov.co/>.

NCCN. 2018. “NCCN Guidelines: Chronic Myeloid Leukemia Version 4.2018 — January 24, 2018.” doi:10.1007/978-3-319-33198-0.

Negrin, Robert S, and Charles A Schiffer. 2018. *Overview of the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia*. Edited by Richard A Larson and Alan G Rosmarin. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate. doi:10.1007/s11920-014-0463-y.

Norozi, Fatemeh, Javad Mohammadi-asl, Tina Vosoughi, Mohammad Ali, Jalali Far, and Amal Saki Malehi. 2016. “Incidence of T315I Mutation in BCR / ABL-Positive CML and ALL Patients.” *Front. Biol.* 11 (5): 404–11. doi:10.1007/s11515-016-1423-1.

Sant, Milena, Claudia Allemani, Carmen Tereanu, Roberta De Angelis, Riccardo Capocaccia, Otto Visser, Rafael Marcos-Gragera, et al. 2010. “Incidence of Hematological Malignancies in Europe by Morphological Subtype: Results of the HAEMACARE Project.” *Blood* 116 (19): blood-2010-05-282632. doi:10.1182/blood-2010-05-282632.

Scottish Medicines Consortium. 2015. “Ponatinib 15mg, 45mg Film-Coated Tablets (Iclusig®) SMC No. (1032/15).” *SMC No. (1032/15)*.

Talpaz, Moshe, Neil P. Shah, Hagop Kantarjian, Nicholas Donato, John Nicoll, Ron Paquette, Jorge Cortes, et al. 2006. “Dasatinib in Imatinib-Resistant Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias.” *The New England Journal of Medicine* 354: 2531–41. doi:10.1056/NEJMoa1201161.

The National Institute for Health and Care Excellence. 2017. “Ponatinib for Treating Chronic M My Yeloid Leukaemia and Acute Lymphoblastic Leukaemia.” *Technology Appraisal Guidance TA451*. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ponatinib_iclusig_cml-all_fn_cgr.pdf.

U.S. Food and Drug Administration. 2018. “FDA Approved Drug Products.” Accessed April 9. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>.

Van Etten, Richard A. 2018. “Clinical Manifestations and Diagnosis of Chronic Myeloid Leukemia.” Edited by Richard A Larson and Alan G Rosmarin. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate. www.uptodate.com.