



Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la leucemia mieloide crónica con inhibidores de la tirosina quinasa

Noviembre 2021

Posicionamiento terapéutico No. 9 de 2021
(Informe final)



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

Evidencia que promueve Confianza



La salud
es de todos

Minsalud



Posicionamiento terapéutico No. 9 de 2021 (Informe final)

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social- MinSalud, el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación – MinCiencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, el Instituto Nacional de Salud – INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina – ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Grupo desarrollador

Dirección técnica

Alzate Ángel Juan Carlos. Médico y cirujano. Magíster en Ciencias Clínicas. Estudiante Doctorado en Epidemiología. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

Estrada Orozco Kelly Patricia. Médica Cirujana. MSc en Neurociencias. MSc en Epidemiología Clínica. Experta en Mejora continua de la Calidad. PhDc en Salud Pública. PhDc en Epidemiología Clínica. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

Segura Sandino Diana Marcela. Química Farmacéutica, Especialista en Economía y Gestión de la Salud, MSc (c) en Farmacología. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

Sierra Matamoros Fabio Alexander. Psicólogo. MSc en Epidemiología Clínica. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

Vargas González Juan Camilo. Médico, Especialista en Neurología Clínica, subespecialista en enfermedad vascular cerebral, Máster en Epidemiología Clínica, estudiante de PhD. en Epidemiología y Bioestadística. Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

Ávila Ibáñez Diego Fernando. Economista. Especialista en Estadística. MSc en Economía (c). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Jefatura de Estudios Analíticos, Económicos y Actuariales en Salud. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

Orozco Ramírez Luis Esteban. Economista. MSc en Economía. Jefatura de Estudios Analíticos, Económicos y Actuariales en Salud. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

Expertos en evaluación de efectividad y seguridad

Cortés Muñoz Ani Julieth. Bacterióloga. MSc en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Montalvo Arce Carlos Andrés. Médico. Especialista en Epidemiología. MSc en Salud Pública. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Ospina Lizarazo Nathalie. Nutricionista. MSc en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Vergara Samur Hernán Darío. Médico. MSc Epidemiología, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Expertos en evaluación económica

Huertas Mora Juliana María. Estadística. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Osorio Cuevas Diana Isabel. Economista. MSc en Economía de la Salud (c). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

Rojas Felipe. Ingeniero Mecánico y Electrónico. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Tamayo Quintana Camilo Alejandro. Economista. MSc en Ciencias Económicas (c). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

Expertos en las tecnologías en salud

Silva Carrillo Geny Carolina. Química Farmacéutica. MSc en Salud Pública (c). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

Profesionales clínicos

Abello Virginia. Médico. Especialista en Hematología. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología.

Agudelo Claudia del Pilar. Médico. Especialista en Hematología Asociación Colombiana de Hematología y Oncología.

Profesionales clínicos participantes en los paneles

Bermúdez Carlos. Médico. Especialista en Hematología. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología.

Figueroa Emiliani Jair. Médico. Especialista en Hematología. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología.

Otero Dána. Médico. Especialista en Hematología. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología.

Patiño Orlando. Médico. Especialista en Hematología. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología.

Revisión por pares IETS

Ordóñez Aristizábal Angélica. Economista. MSc en Economía. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Sanmartín Daysi Johana. Economista. MSc en Economía (c). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Revisión por pares DRBCTAS

Boude Figueredo Liliana Isabel. Médico Cirujano. Especialista en Gerencia Hospitalaria. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud (DRBCTAS) – Ministerio de Salud y Protección Social.

D’Pino Franco María Cristina. Química Farmacéutica. M.Sc. en Economía (c). Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud (DRBCTAS) – Ministerio de Salud y Protección Social.

Gómez Vergara Edelberto. Médico y Cirujano. Abogado. Especialista en Administración Hospitalaria. Especialista en Gerencia de Proyectos. Especialista en Derecho Laboral y Seguridad Social. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud (DRBCTAS) – Ministerio de Salud y Protección Social.

Gutiérrez Álvarez Olinda. Médica y Cirujana General. Máster en dirección y gestión de los sistemas de la seguridad social, Especialista en Economía y Gestión de la salud; Especialista en Sistemas de Garantía de calidad y Auditoria de servicios de salud. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud (DRBCTAS) – Ministerio de Salud y Protección Social.

Morán Cortina Gustavo Adolfo. Químico farmacéutico. Especialista en Gerencia de Gobierno y Gestión Pública. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud (DRBCTAS) – Ministerio de Salud y Protección Social.

Tocaruncho Ariza Luis Hernando. Químico farmacéutico. MSc en Economía de la Salud y Farmacoeconomía. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud (DRBCTAS) – Ministerio de Salud y Protección Social.

Entidad que solicita la evaluación

Ministerio de Salud y Protección Social. Dirección de Regulación de Beneficios Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud (DRBCTAS).

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social. Contrato 251 de 2021.

Conflictos de interés

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante

de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de este posicionamiento terapéutico.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo de este análisis, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Ministerio de Salud y Protección Social.

Citación

Este informe deberá citarse de la siguiente manera:

Abello, Agudelo C, Avila D, Cortés C, Huertas J, Montalvo C, Orozco LE, Ospina N, Osorio D, Silva G, Sierra-Matamoros F, Rojas F, Tamayo C, Vergara H. Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la leucemia mieloide crónica con inhibidores de la tirosina quinasa. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS y Ministerio de Salud y Protección Social. 2021.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Bogotá, D.C., Colombia.

www.iets.org.co

contacto@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y Ministerio de Salud y Protección Social - MinSalud, 2021.

Tabla de contenido

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la leucemia mieloide crónica con inhibidores de la tirosina quinasa.....	15
1 Introducción	15
1.1 Generalidades de la condición de salud.....	19
1.1.1 Definición.....	19
1.1.2 Epidemiología.....	19
1.1.3 Historia natural	20
1.1.4 Diagnóstico y cuadro clínico	21
1.1.5 Pronóstico	22
1.1.6 Tratamiento	22
2 Alcance	24
2.1 Pregunta de investigación preliminar	25
2.2 Refinamiento de la pregunta	26
2.2.1 Panel de expertos.....	26
2.3 Pregunta de investigación final.....	28
2.3.1 Pregunta de investigación en formato PICOT	28
2.3.2 Población no incluida y grupos terapéuticos no incluidos	29
2.4 Objetivo.....	29
3 Descripción de las tecnologías del grupo terapéutico y sus características	29
3.1 Generalidades del grupo terapéutico.....	29
3.2 Principios activos que conforman el grupo terapéutico	31
3.3 Mecanismo de acción	32
3.4 Esquemas de dosificación.....	33
3.5 Efectos adversos.....	34
3.6 Interacciones medicamentosas.....	43
3.7 Información de vigilancia post – comercialización.....	46
3.8 Listado de Registros Sanitarios de las Tecnologías	47
4 Evaluación de la efectividad y seguridad de la tecnología	47
4.1 Metodología	47
4.1.1 Pregunta de investigación	47

4.1.2	Selección y clasificación de la importancia relativa de los desenlaces en salud	47
4.1.3	Búsqueda de información	49
4.1.4	Tamización de referencias y selección de estudios	51
4.1.5	Extracción de información	51
4.1.6	Evaluación de riesgo de sesgos en los estudios.....	52
4.1.7	Evaluación de la certeza en la evidencia	52
4.1.8	Síntesis de la evidencia y análisis estadístico.....	52
4.2	Resultados.....	53
4.2.1	Búsqueda, tamización de referencias y selección de estudios.....	53
4.2.2	Evaluación de calidad de los estudios	53
4.2.3	Síntesis de la evidencia	54
4.2.4	Evaluación de la efectividad	59
4.2.5	Evaluación de la seguridad.....	81
5	Evaluación económica.....	99
5.1	Metodología.....	99
5.1.1	Problema de decisión y marco del análisis	99
5.1.2	Métodos de modelación.....	101
5.1.3	Identificación, medición y valoración de los costos	105
5.1.4	Probabilidades de transición.....	107
5.1.5	Desenlaces y valoración.....	111
5.1.6	Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad.....	111
5.2	Resultados.....	112
5.2.1	Caso base	112
5.2.2	Análisis de sensibilidad.....	113
6	Valoración del posicionamiento terapéutico	119
6.1	Metodología.....	119
6.1.1	Participantes.....	119
6.1.2	Desarrollo del panel.....	119
6.1.3	Votación	120
6.2	Resultados.....	120
6.2.1	Fase crónica.....	120

6.2.2	Fase acelerada y fase blástica	122
6.3	Recomendación de posicionamiento terapéutico.....	122
6.4	Conclusiones y consideraciones adicionales del posicionamiento terapéutico	123
7	Referencias bibliográficas.....	125

Listado de tablas

Tabla 1. Definición de respuesta al tratamiento con ITK (cualquier línea)	23
Tabla 2. Pregunta de investigación preliminar para el tratamiento farmacológico de la leucemia mieloide crónica con inhibidores de la tirosina quinasa (ITK).....	25
Tabla 3. Pregunta de investigación final para el tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa en pacientes con LMC.....	28
Tabla 4. Principios activos de medicamentos evaluados según sistema ATC	31
Tabla 5. Esquemas de dosificación en el tratamiento de leucemia mieloide crónica	34
Tabla 6. Escala para la valoración de la importancia de los desenlaces de acuerdo con el sistema GRADE.....	48
Tabla 7. Clasificación de los desenlaces.....	48
Tabla 8. Respuesta citogenética completa a los 12 meses NMA Tang 2019.....	60
Tabla 9. Respuesta Citogenética Completa a los 12 meses.	62
Tabla 10. Respuesta Molecular Mayor a los 12 meses NMA Tang 2019	64
Tabla 11. Respuesta Molecular Mayor a 12 meses	67
Tabla 12. Respuesta Molecular Mayor a 24 meses	68
Tabla 13. Supervivencia global a 12 meses.....	69
Tabla 14. Supervivencia global a 5 años NMA Chen 2018.....	70
Tabla 15. Supervivencia global a 5 años.....	72
Tabla 16. Supervivencia Libre de Progresión a 5 años, NMA Chen 2018	73
Tabla 17. Supervivencia libre de progresión a 5 años.....	75
Tabla 18. Remisión libre de tratamiento.....	75
Tabla 19. Respuesta Citogenética Completa a 3 meses en 2a. línea de tratamiento	76
Tabla 20. Respuesta Citogenética Completa a 12 meses en 2ª. línea de tratamiento	76
Tabla 21. Respuesta Citogenética Completa entre 1 y 15 meses en 2ª. línea de tratamiento	76

Tabla 22. Respuesta Citogenética Completa a 24 meses en 2ª. línea de tratamiento	76
Tabla 23. Respuesta Molecular Mayor a 12 meses en 2ª. línea de tratamiento....	77
Tabla 24. Respuesta Molecular Mayor a 24 meses en 2ª. línea de tratamiento....	77
Tabla 25. Respuesta Molecular Mayor a 36 meses en 2ª. línea de tratamiento....	77
Tabla 26. Supervivencia libre de progresión a 24 meses en 2ª. línea de tratamiento	78
Tabla 27. Supervivencia libre de progresión a 5 años en 2ª. línea de tratamiento	78
Tabla 28. Supervivencia libre de progresión a 6 años en 2ª. línea de tratamiento.	78
Tabla 29. Supervivencia global a 24 meses en 2ª. línea de tratamiento	79
Tabla 30. Supervivencia global a 5 años en 2ª. línea de tratamiento	79
Tabla 31. Supervivencia global a 7 años en 2ª. línea de tratamiento	79
Tabla 32. Respuesta hematológica completa en el primer año en 2ª. línea de tratamiento	80
Tabla 33. Discontinuación por EA relacionado.	83
Tabla 34. Eventos adversos serios grado 3-4	86
Tabla 35. Eventos adversos serios grado 3-4	88
Tabla 36. Evento adverso: Anemia grado 3-4.....	90
Tabla 37. Evento adverso: Leucopenia grado 3-4.....	92
Tabla 38. Evento adverso: Neutropenia grado 3-4.	94
Tabla 39. Evento adverso: Trombocitopenia grado 3-4	96
Tabla 40. Eventos arteriales oclusivos	98
Tabla 41. Eventos vasculares oclusivos.....	98
Tabla 42. Derrame pleural con intolerancia.....	98
Tabla 43. Población indicada de acuerdo con cada agrupación terapéutica.....	100
Tabla 44. Alternativas de evaluación por grupo terapéutico.....	101
Tabla 45. Costos unitarios de los medicamentos incluidos en las alternativas de evaluación	106
Tabla 46. Costos del tratamiento farmacológico anual para cada grupo terapéutico	106

Tabla 47. Costo anual de los eventos en salud	107
Tabla 48. Distribuciones de probabilidad para las curvas de supervivencia.	109
Tabla 49. Probabilidades utilizadas en el modelo económico	110
Tabla 50. Probabilidades utilizadas en el modelo económico	111
Tabla 51. Ponderaciones de utilidad	111
Tabla 52. Resultados caso base dasatinib vs imatinib	112
Tabla 53. Resultados caso base dasatinib vs imatinib	113
Tabla 54. Resultados de la votación individual y final para el posicionamiento terapéutico de Inhibidores de la Tirosina Quinasa para la primera línea de tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica.....	121
Tabla 55. Resultados de la votación individual y final para el posicionamiento terapéutico de Inhibidores de la Tirosina Quinasa para la segunda línea de tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica.....	121
Tabla 56. Posicionamiento terapéutico	122

Listado de figuras

Figura 1. Representación de la clasificación ATC del grupo terapéutico evaluados en tratamiento de leucemia mieloide crónica	32
Figura 2. Modelo de Márkov para pacientes de primera línea	104
Figura 3. Modelo de Márkov para pacientes de segunda línea	105
Figura 4. Diagrama de tornado dasatinib comparado con imatinib	114
Figura 5. Diagrama de dispersión dasatinib comparado con imatinib.	115
Figura 6. Curva de aceptabilidad dasatinib comparado con imatinib	116
Figura 7. Diagrama de tornado nilotinib comparado con imatinib.....	117
Figura 8. Diagrama de dispersión nilotinib comparado con imatinib	118
Figura 9. Curva de aceptabilidad nilotinib comparado con imatinib.....	118
Figura 10. Formularios para la realización de la votación correspondiente al ejercicio de posicionamiento terapéutico.....	120

Lista de abreviaturas y siglas

ABL1	Gen Abelson (en el cromosoma 9)
ACA	Anomalías cromosómicas aberrantes
AMO	Aspirado de médula ósea
ATP	Trifosfato de adenosina
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
BCR	Gen breakpoint cluster region (en el cromosoma 22)
BCR-ABL1	Oncogén de fusión
CBA	Chromosome Banding Analysis (análisis de bandeo cromosómico)
CCyR	Respuesta citogenética completa
CHR	Respuesta hematológica completa
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
FA	Fase acelerada
FB	Fase blástica
FC	Fase crónica
FISH	Fluorescencia por hibridación in situ
INF- α	Interferón alfa
ITK	Inhibidores de la Tirosina Quinasas
LMC	Leucemia Mieloide Crónica
MMR	Respuesta molecular mayor
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
Ph	Cromosoma Filadelfia
RSL	Revisión Sistemática de Literatura

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la leucemia mieloide crónica con inhibidores de la tirosina quinasa

1 Introducción

El proceso de posicionamiento terapéutico es un análisis crítico informado en evidencia, de fuentes públicamente disponibles con respecto a una categoría terapéutica, o una clase de fármacos, para respaldar un relacionamiento terapéutico entre medicamentos de la misma clase con el fin de optimizar la prescripción en términos de sus beneficios, riesgos y costos. Por lo tanto, busca determinar la posición terapéutica de un medicamento frente a otras alternativas del mismo grupo para el cuidado habitual en una condición de salud, con base en la mejor evidencia científica disponible (1). Pueden requerirse tantos ejercicios de posicionamiento como subgrupos de aplicación clínica dentro de la condición existan, tales como etapas, severidad, riesgo pronóstico, entre otros.

Teniendo en cuenta que el alcance y la profundidad del proceso de posicionamiento terapéutico están determinados por las necesidades del sistema de salud, el presente informe se realizó a solicitud de la Dirección de Regulación de Beneficios Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud del Ministerio de Salud y Protección Social, con el propósito de llevar a cabo el posicionamiento de los inhibidores de la tirosina quinasa (ITK) en el tratamiento de pacientes con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) en su fase crónica, acelerada y blástica.

Para realizar el presente posicionamiento terapéutico se conformó un grupo desarrollador en el cual participaron expertos en la realización de evaluaciones de efectividad y seguridad (epidemiología clínica), evaluaciones económicas (economistas y modeladores matemáticos), químicos farmacéuticos y profesionales clínicos (en medicina interna y cardiología, medicina crítica y cuidado intensivo, cirugía general y cirugía cardiovascular) quienes realizaron un proceso de declaración de conflictos de intereses, previo al inicio del ejercicio. En el documento anexo (informe de gestión del espacio participativo) se describe el proceso de conformación del grupo desarrollador, la consulta a las sociedades, la evaluación de las declaraciones de conflictos de intereses y su resultado.

Como el posicionamiento terapéutico implica la determinación de la posición de cada opción terapéutica frente a sus alternativas disponibles, las cuales deben contar con indicación específica para la condición de salud, y tener registros comercializados a la fecha de corte de la evaluación (esto significa que cuente con registros sanitarios vigentes, en trámite de renovación o temporalmente no comercializados), de acuerdo con el ente regulador, a saber, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), los juicios en que se basa el ordenamiento de las intervenciones están soportados en los resultados de una evaluación de efectividad y seguridad y una evaluación económica.

Para la realización del posicionamiento terapéutico se requiere agotar varias fases. La primera de ellas se refiere a la definición del alcance, búsqueda en base de datos INVIMA de las tecnologías indicadas en la condición de salud de interés y que cuenten con registros sanitarios en los estados ya mencionados, seguido por una revisión sistemática de efectividad y seguridad, luego de la cual, se confirman las intervenciones que son candidatas para incluir en las fases posteriores de consecución de evidencia y en el ejercicio de posicionamiento. Estas intervenciones son descritas en el apartado de tecnologías sanitarias, en la cual se incluye información farmacológica, de seguridad y regulatoria de las tecnologías evaluadas. La fase siguiente, que se define a partir de los resultados de la evaluación de efectividad y seguridad, es la realización de los análisis de costo-efectividad, de acuerdo con la evidencia que esté disponible. En cualquiera de los escenarios que no sea posible los ejercicios de evaluación económica debido a la ausencia de evidencia en la literatura, se calculan los costos del tratamiento asociados a cada tecnología que hacen parte de la evidencia que orienta el ejercicio final de posicionamiento. Finalmente, se evalúan a partir de la evidencia arrojada por la revisión de literatura, algunas consideraciones particulares del uso de las tecnologías sanitarias y que requieren de abordajes específicos dada su naturaleza o forma de indicación en la práctica clínica, esto es, algunos usos en circunstancias especiales de presentación de la condición de estudio.

Toda la evidencia recuperada permite plantear una pregunta de investigación totalmente depurada para cada grupo terapéutico que guía el ejercicio de posicionamiento, en un espacio de deliberación informado en la evidencia recuperada en cada fase del proceso. Si bien, el objetivo del posicionamiento es como ya se mencionó el ordenamiento de las intervenciones frente a sus alternativas disponibles en el país y con evidencia, otras conclusiones importantes para orientar la práctica clínica son susceptibles de obtenerse en cada fase del desarrollo de los informes de posicionamiento, y son incluidas como garantía de transparencia y conclusiones del proceso.

Para definir el alcance de la evaluación de efectividad y seguridad (es decir, la población, intervenciones, comparadores y desenlaces) el grupo desarrollador construyó una pregunta de investigación preliminar a partir de las siguientes fuentes: (a) revisión de registros sanitarios en el INVIMA con moléculas aprobadas para el tratamiento de la condición de salud y que cuenten con registros sanitarios en los estados mencionados anteriormente, (b) estándares sobre el manejo de la condición de salud en el país e internacionales (guías de práctica clínica y protocolos de manejo) y (c) revisiones sistemáticas de la literatura. Esta pregunta preliminar fue llevada a un proceso de deliberación formal en un panel de expertos en el tratamiento de la condición de salud, el cual dio lugar a la pregunta de investigación de la fase dos del desarrollo de este informe de posicionamiento: el proceso de búsqueda, tamización, selección y síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad.

Durante el proceso de determinación de alcance, objetivos, revisión sistemática de la literatura, evaluación crítica de seguridad y efectividad, es posible que algunas intervenciones que no cuentan con registro INVIMA para la condición de interés, o tecnologías no disponibles en Colombia sean revisadas (en el apartado correspondiente a la definición del alcance y de la evaluación de efectividad y seguridad) con el fin de reconocer el estado del arte sobre el manejo de la condición de interés y como estrategia para resolver muchas de las limitaciones derivadas de ausencia de evidencia de comparaciones directas entre las intervenciones disponibles en el país. Con la intención de lograr una representación mucho más fiel del contexto de salud colombiano y que oriente de manera significativa el ejercicio de posicionamiento terapéutico, se incluyeron análisis estadísticos de comparaciones indirectas, utilizando evidencia de intervenciones no disponibles o no autorizadas en el país como intervenciones puentes para lograr las comparaciones de interés, que para el caso de este posicionamiento, son las comparaciones entre todas las intervenciones que tienen una misma indicación en el abordaje clínico de la condición de interés, aprobadas por el organismo regulador INVIMA, y se encuentran en los estados de comercialización mencionados anteriormente. La información sobre estas tecnologías se sintetiza brevemente en las dos primeras fases del proceso (definición del alcance y evaluación de efectividad y seguridad), para minimizar el riesgo de sesgo de información desde un punto de vista técnico y para soportar muchas de las decisiones y discusiones llevadas a cabo con los expertos en la atención de la condición, sin embargo, es necesario dejar claro, que el análisis y ejercicio final de posicionamiento terapéutico se limita a las tecnologías en salud con aprobación por parte del Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) en la condición de interés. A lo largo del proceso iterativo que lleva al ejercicio final de valoración del posicionamiento se hacen explícitas solo aquellas intervenciones que harán parte del ordenamiento, sea porque: se encuentren aprobadas por el ente regulador para su uso en el país y cuenten con evidencia de efectividad y seguridad para la condición de estudio.

Es importante aclarar también que la referencia que se hace a algunas tecnologías no aprobadas en Colombia durante el refinamiento del alcance y la consecución de evidencia para estructurar las discusiones y guiar el ejercicio de posicionamiento, no es una validación, ni recomendación de su uso en el contexto colombiano.

La realización de la evaluación económica es fruto de agotar las fases anteriores. Para definir las preguntas que guían este ejercicio, es necesario analizar toda la evidencia disponible sobre efectividad, seguridad, información sobre probabilidades de los eventos en salud y los desenlaces relacionados con la historia natural de la condición. Las preguntas específicas de evaluación económica luego de este análisis, guían la consecución de evidencia para esta fase del desarrollo del informe. Sin embargo, muchas de las limitaciones provenientes de la escasa evidencia y en ocasiones nula evidencia o resultados de la evaluación de efectividad y seguridad, obligan a que los ejercicios de modelamiento que se desarrollan sobre la condición no puedan llevarse a cabo. Estos resultados también se presentan en las

conclusiones del informe como vacíos de conocimiento que aún deben abordarse en futuras investigaciones. En cualquier caso, con el objetivo de guiar también desde el punto de vista económico las decisiones de ordenamiento final, la identificación y costeo de las intervenciones son presentadas como evidencia de esta fase.

A lo largo del desarrollo de este informe y de consecución de evidencia para soportar el ejercicio de posicionamiento, se llevaron a cabo cuatro paneles en los que participaron expertos clínicos, convocados a través de distintas sociedades científicas, con el propósito de garantizar la representatividad de los profesionales de salud participantes en la valoración del posicionamiento terapéutico. Los paneles fueron:

- Panel de presentación del posicionamiento y refinamiento del alcance de la evaluación de efectividad y seguridad.
- Panel de presentación de resultados de la evaluación de efectividad y seguridad.
- Panel de presentación de insumos y refinamiento del modelo para la evaluación económica.
- Panel de valoración del posicionamiento terapéutico.

Finalmente, con el ánimo de guiar al lector en la lectura de este informe de posicionamiento terapéutico, se describe a continuación los capítulos que lo componen y la parte del proceso que desarrollan:

- Capítulo 1: Introducción. Describe cómo se realiza el proceso de posicionamiento terapéutico y describe la condición de salud de interés.
- Capítulo 2. Alcance. Describe el proceso llevado a cabo para plantear y refinar la pregunta de investigación, dando cuenta de las conclusiones del primer panel de expertos.
- Capítulo 3. Descripción de las tecnologías del grupo terapéutico y sus características. Describe las tecnologías en salud con indicación INVIMA para la condición en salud de interés.
- Capítulo 4. Evaluación de la efectividad y seguridad de la tecnología. Presenta la metodología y resultados de las revisiones de literatura realizadas para evaluar la evidencia sobre efectividad y seguridad de las tecnologías evaluadas. Como se indicó anteriormente, algunas tecnologías sin indicación INVIMA aparecen en este capítulo dado que se incluyen para hacer comparaciones de efectividad entre las tecnologías que se posicionarán.
- Capítulo 5. Evaluación económica. Presenta la metodología y los resultados de los análisis económicos y evaluaciones de costo-efectividad llevadas a cabo. Las tecnologías que se incluyen en esta evaluación son las que tienen indicación INVIMA y para las que se encontró evidencia de efectividad y seguridad.
- Capítulo 6. Valoración del posicionamiento terapéutico. Da cuenta del proceso llevado a cabo para hacer el ordenamiento final de las opciones terapéuticas y las consideraciones adicionales a las que hubo lugar. Puede incluir uno o más ejercicios de ordenamiento dependiendo de los subgrupos poblacionales o líneas de tratamiento definidos en el alcance.

Este documento será de utilidad en la práctica clínica para los profesionales involucrados en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de LMC. Se espera como resultado final el posicionamiento terapéutico del tratamiento farmacológico en primera y segunda línea con ITK para pacientes con LMC.

Los resultados finales de este ejercicio de posicionamiento terapéutico incluyen un informe completo (evaluación de efectividad y seguridad; evaluación de costo-efectividad; valoración del posicionamiento terapéutico) y un resumen ejecutivo. Estos informes no pretenden generar recomendaciones de tratamiento ni cambiar aquellas que se encuentran en las Guías de Práctica Clínica (GPC), pero sus resultados pueden ser utilizados con el propósito de optimizar la prescripción.

1.1 Generalidades de la condición de salud

1.1.1 Definición

La leucemia mieloide crónica (LMC) es considerada una neoplasia mieloproliferativa, de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) con código C92.1 en el CIE-10 (2). La LMC es causada por una mutación somática adquirida en células madre hematopoyéticas, ocasionada por la fusión del gen de la leucemia murina de Abelson (ABL1) en el cromosoma 9 con el gen de la región de clúster de ruptura (BCR) en el cromosoma 22, dando como resultado la expresión de una oncoproteína denominada BCR-ABL1, tipo tirosina quinasa constitutivamente activa, que promueve el crecimiento y la replicación celular a través de diferentes vías de señalización descendentes (3,4).

1.1.2 Epidemiología

La LMC tiene una incidencia estimada en países desarrollados de 1 a 2 casos por 100 000 adultos, aunque la incidencia aumenta de manera importante con la edad al menos hasta los 75 a 80 años (5); representa aproximadamente el 15% de los casos recién diagnosticados de todas las leucemia en adultos (4,6).

En los Estados Unidos, se estimó una presentación de 9000 nuevos casos y 1 000 muertes por LMC, con una prevalencia de entre 80 000 y 100 000 personas afectadas para el año 2017 (4). En Europa, específicamente en Francia, Corm et al, reportaron prevalencias de 5.8, 6.8 y 7.3 por 100 000 habitantes para los años 1998, 2003 y 2007 respectivamente, y se advierte que estas prevalencias continuarán en ascenso debido a la transcendental influencia del manejo con ITK en la sobrevivencia de los pacientes (5).

En los países occidentales, la edad media de los pacientes con LMC varía entre los 57 a 60 años (5,7,8), siendo un poco menor en Asia y África donde es inferior a los 50 años (8). En algunos países en vías de desarrollo como Brasil, Pakistán y México, es de 35 a 44 años (6). Los pacientes mayores de 70 años representan más del 20% y los niños y adolescentes <5% (8). También se describe mayor prevalencia en hombres, con una razón hombre-mujer de 1.2 a 1.7 (5,9).

A nivel nacional, se cuenta con pocos datos epidemiológicos sobre la morbilidad aportados desde los registros poblacionales de cáncer de algunas ciudades como Bucaramanga, Cali, Manizales y Pasto para el año 2012, que muestran aportes porcentuales variados de la leucemia mieloide (no diferenciada como aguda o crónica) al total de leucemias: 27.6%, 41.3%, 42.7% y 31.3% respectivamente (3). Por otra parte, según los datos reportados en el SISPRO del Ministerio de Salud y Protección Social, en su módulo RUAF-ND de defunciones, en Colombia se registraron para el año 2005 un total de 130 muertes por LMC y en el año 2019, aumentaron a 153, con una media de edad de muerte de 57 y 62 años respectivamente.

Según cifras del Instituto Nacional de Cancerología, en su anuario estadístico, para el año 2019 se identificaron un total de 22 casos nuevos, 14 en hombres y 8 en mujeres, representando el 6% del total de neoplasias del sistema hematopoyético y reticuloendotelial (10).

1.1.3 Historia natural

La leucemia mieloide o mielógena crónica es una neoplasia mieloproliferativa de naturaleza clonal originada en las células madre hematopoyéticas, caracterizada por la existencia de una traslocación genética entre los brazos largos de los cromosomas 22 y 9 (denominado cromosoma Filadelfia [Ph]). Esta traslocación resulta en un oncogén llamado BCR-ABL1 (Breakpoint cluster region-Abelson murine leukemia), que codifica una oncoproteína (p210 y más raramente, p190 y p230), conocida como tirosina cinasa que activa una serie de vías de transducción de señales que afectan el crecimiento y supervivencia de las células hematopoyéticas, donde se incrementa la proliferación, afecta la diferenciación y bloquea la apoptosis de las mismas (11).

Las células BCR-ABL positivas son genéticamente inestables y son propensas a desarrollar anormalidades genómicas múltiples y heterogéneas, que ocasionan la transformación del fenotipo leucémico de crónico a agudo y progresa de la fase crónica a las fases aceleradas y blástica. Un evento importante asociado con la progresión es el desarrollo de mutaciones en el dominio cinasa del gen BCR-ABL, lo que causa resistencia de los inhibidores de la tirosina cinasa (12).

La enfermedad se describe en tres fases clínicas principales, que fueron significativamente pronósticas antes de la era del tratamiento con ITK. La fase crónica (FC) es la fase inicial y en la que se identifica la gran mayoría de los pacientes, cerca del 90% (12) y puede durar de 1 a 4 años. La progresión de la enfermedad se describe luego en dos fases como la fase acelerada (FA) y la fase blástica (FB), asociada a modificaciones del perfil de expresión génica al momento de la progresión. La mayoría de los pacientes evolucionan primero a FA y sólo un 20% pasa a FB sin advertir características de FA (4).

La enfermedad de FA se caracteriza por un 10% -19% de blastos en la médula ósea o en la sangre periférica, suele durar unos pocos meses y es menos sensible a la farmacoterapia. El criterio para la transformación a FB es más del 20% de blastos en la sangre o en la médula ósea, o en sitios extramedulares (13) y tiene una baja supervivencia con una mediana de 6 meses. Esta fase blástica también es reconocida como la forma aguda de la enfermedad (4,6,11).

Con la aparición de los nuevos fármacos ITK, la historia natural de la enfermedad cambió de manera drástica y la evolución a las fases acelerada y blástica de la LMC, se observan ahora en menor frecuencia y, en consecuencia, las personas con la enfermedad pueden alcanzar una expectativa de vida similar a la población de la misma edad, principalmente en países occidentales (8).

1.1.4 Diagnóstico y cuadro clínico

Los estudios mínimos requeridos para un adecuado diagnóstico de leucemia mieloide crónica, descritos en la Guía de Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias en Colombia (3), son 1) historia clínica y examen físico completos, 2) hemograma completo con diferencial manual, 3) mielograma y biopsia de médula ósea con estudio de cariotipo en médula ósea; 4) FISH (Fluorescencia por hibridación in situ) solo en presentaciones típicas con citogenética negativa y 5) PCR cualitativa solo en casos de difícil diagnóstico.

Se debe elaborar una historia clínica completa, identificando y describiendo los síntomas y signos clínicos más comunes como anemia, esplenomegalia (50 a 60%), fatiga, pérdida de peso, malestar, saciedad temprana, dolor en el cuadrante superior izquierdo del abdomen, y otros menos comunes como hemorragia, trombosis, artritis gotosa, priapismo, hemorragia retiniana, úlceras y sangrado gastrointestinal alto. La hepatomegalia es rara (4,7,12) y al examen físico completo es fundamental, y debe hacer énfasis en el tamaño esplénico medido en centímetros (cm) debajo del reborde costal, utilizado en la evaluación de pronóstico (3).

El hemograma completo es fundamental, siendo el examen que tomado de manera rutinaria identifica la enfermedad aún en ausencia de síntomas (7). En el hemograma se identifica leucocitosis persistente inexplicada con valores superiores a 100 000 por ml y ocasionalmente trombocitosis, también es constante la presencia de blastos (14). El aspirado de médula ósea (AMO) complementa con rigor la biometría hemática y diferencial (que incluya el porcentaje de blastos, promielocitos, mielocitos, eosinófilos y basófilos), permitiendo la estadificación y diferenciando entre las fases de acuerdo a la proporción de células blásticas y basófilos (7,8).

A partir de una muestra tomada en el AMO, se realiza el análisis mediante la técnica de Análisis de Bandeo Cromosómico (CBA) de metafases teñidas con Giemsa de células cultivadas de la médula ósea para identificar la presencia de la anomalía del cromosoma Filadelfia (Ph), la t (9; 22) (q34; q11), imprescindible en el diagnóstico. También se identifican las anomalías moleculares del oncogén BCR-ABL1 relacionadas con Ph por hibridación fluorescente in situ (FISH) o por estudios moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La prueba de

PCR puede ser cualitativa (QPCR), que proporciona información sobre la presencia de la transcripción de BCR-ABL1, o cuantitativa, para evaluar la cantidad de transcripciones de BCR-ABL1. La PCR cualitativa es útil para diagnosticar la LMC y la PCR cuantitativa importante para controlar la enfermedad residual (4,12,13).

De manera complementaria, otros estudios que hacen parte de la evaluación diagnóstica son un perfil bioquímico estándar que incluye serología de hepatitis B, valores de colesterol, lipasa y hemoglobina A1C, un electrocardiograma (8), función renal, función hepática, ácido úrico y lactato deshidrogenasa (LDH) (3).

1.1.5 Pronóstico

Los aspectos pronósticos más importantes son la sobrevida y respuesta al tratamiento, y para su evaluación existen tres sistemas: Sokal, Euro y EUTOS, basados en datos clínicos y hematológicos sencillos (8). Los primeros dos sistemas fueron previos a la aparición de los ITK, Sokal (1984) en la era de la quimioterapia y el sistema EUTOS (1998) con la aparición del interferón. Existe una cuarta puntuación de riesgo para predecir la probabilidad de morir, denominada EUTOS *Long Term Survival* (ELTS), la cual utiliza los mismos datos hematológicos simples, el tamaño del bazo y a la edad le da un valor pronóstico negativo, ya que tiene menos impacto en los pacientes tratados con ITK que en los pacientes tratados con quimioterapia convencional (7,8,12).

De acuerdo a estas escalas de pronóstico, la sobrevida global a 10 años según el riesgo es de 88 a 89% en riesgo bajo, 79 a 81% en riesgo intermedio y de 68 a 75% en riesgo alto; y la muerte relacionada con leucemia a 6 años, entre el 2 y 3% en riesgo bajo, del 4 al 5% en riesgo intermedio y del 8 al 12% en riesgo alto (8).

Otros factores pronósticos de importancia son el contenido de fibra en la biopsia de médula ósea y las anomalías cromosómicas aberrantes (ACA). Los ACA de alto riesgo, entre los que se incluyen +8, un segundo cromosoma Ph (+ Ph), i (17q), +19, aberraciones -7 / 7q-, 11q23 o 3q26.2 y cariotipos aberrantes complejos determinan una peor respuesta a los ITK y un mayor riesgo de progresión (EL) (8).

La aparición de los ITK cambió dramáticamente la historia natural de la LMC, mejorando la sobrevida a 10 años de un 20% a un 80% a 90% (4).

1.1.6 Tratamiento

La LMC ha tenido cambios importantes en su tratamiento a partir del mayor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, y en especial de sus particularidades citogenéticas, junto con la aparición de los inhibidores de la tirosina quinasa a partir del año 2001, que tienen como objetivo la restauración de la hematopoyesis normal en lugar de la proliferación neoplásica mieloide inducida por BCR-ABL1 neoplásica y la prevención de la inestabilidad genómica asociada a BCR-ABL1(13).

Actualmente, la recomendación es iniciar tratamiento con ITK tan pronto como sea posible (13), una vez se realice el diagnóstico de LMC en fase crónica. La primera línea de tratamiento en la fase crónica, se selecciona con base en criterios como la identificación del riesgo mediante el uso de escalas de evaluación (Sokal, EURO, EUTOS y ELTS), la edad del paciente, sus comorbilidades, el perfil de toxicidad del ITK y la capacidad de tolerancia al fármaco (13,15). Se encuentran disponibles en el país para la primera línea imatinib, nilotinib y dasatinib.

El monitoreo de la respuesta al tratamiento se realiza con la evaluación de la respuesta hematológica, la respuesta molecular y la respuesta citogenética. De acuerdo a criterios establecidos, se constituyen tres categorías de respuesta: óptima, de alarma y falla/resistencia (4,7,8) como se presenta en la Tabla 1 La Guía de Práctica Clínica colombiana, establece las siguientes definiciones de respuesta, adoptadas de la *European Leukemian Net* (3).

Tabla 1. Definición de respuesta al tratamiento con ITK (cualquier línea)

Momento de evaluación	Óptima (continuar con el tratamiento)	Alerta (para realizar un seguimiento más cuidadoso y estar alerta para el cambio de tratamiento)	Falla (cambiar el tratamiento)
Díagnóstico	No aplica	Alto riesgo o presencia de anormalidades citogenéticas clonales en la clona Ph+, de ruta mayor	No aplica
3 meses	Ph $\leq$ 35% y/o BCR-ABL $\leq$ 10%	Ph 36% - 95% y/o BCR-ABL $>$ 10%	No CHR o Ph $>$ 95%
6 meses	Ph 0% y/o BCR-ABL $\leq$ 1%	Ph 1% - 35% y/o BCR-ABL $>$ 1 - 10%	Ph $>$ 35% y/o BCR-ABL $>$ 10%
12 meses	BCR $\leq$ 0,1%	BCR-ABL $>$ 0,1 - 1%	Ph $>$ 0 y/o BCR-ABL $>$ 1%
Cualquier momento	$\leq$ 0,1%	Anormalidades citogenéticas clonales en la clona Ph - (-7 o 7q-)	Pérdida de RHC; Pérdida de CCyR; Pérdida confirmada de respuesta molecular mayor;

Momento de evaluación	Óptima (continuar con el tratamiento)	Alerta (para realizar un seguimiento más cuidadoso y estar alerta para el cambio de tratamiento)	Falla (cambiar el tratamiento)
			Mutaciones, Anormalidades citogenéticas clonales en la clona Ph +

Fuente: tomado de: Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología. Guía de Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblásticas y mieloide en población mayor de 18 años. Bogotá, Colombia; 2017.

La National Comprehensive Cancer Network en su guía versión 3.2021 (15) define el concepto de recaída como cualquier signo de pérdida de respuesta hematológica o citogenética. En consecuencia, el concepto de recaída es entendido como la falla o resistencia al tratamiento, determinados por las respuestas hematológica, citogenética o molecular descritas en la Tabla 1, y que implican el cambio de tratamiento, es decir el paso a una segunda línea.

Cuando se presenta intolerancia al fármaco usado en primera línea por toxicidad, o falla/resistencia terapéutica en la evaluación de la respuesta, se continúa con el manejo de segunda línea, sumando bosutinib y posatinib a los tres ITK ya conocidos de uso en primera línea. El posatinib está especialmente indicado cuando se identifica la mutación T315I (3,7,8,15).

Existen otras opciones terapéuticas en condiciones particulares como la quimioterapia y el trasplante alogénico, este último considerado como la única terapia potencialmente curativa, aunque con una alta morbilidad y mortalidad asociada al procedimiento, haciendo que sea una opción a concertar con el paciente y en el contexto de unas características bien particulares de la enfermedad (3).

2 Alcance

La definición del alcance del posicionamiento terapéutico es el resultado de un proceso consecutivo que implica la revisión de guías de práctica clínica nacionales e internacionales, la revisión de literatura científica y la revisión y discusión por parte de expertos clínicos con el fin de obtener los escenarios clínicos de utilidad para un posicionamiento, los grupos y subgrupos de población de interés, las intervenciones que son objeto de posicionamiento y la o las preguntas de investigación que guiarán las evaluaciones de efectividad, seguridad y económica en salud, con los respectivos desenlaces priorizados para lograr las comparaciones de las moléculas al interior de los grupos.

De acuerdo con lo anterior, y a partir de la información sobre la condición de salud y el listado preliminar de medicamentos, se presenta la pregunta preliminar, el proceso de refinamiento a través del primer panel de expertos y la pregunta en su versión final.

Como elementos sobresalientes en la descripción de la condición de salud, para la definición del alcance, se señala que la Leucemia Mieloide Crónica en el curso natural de la enfermedad consta de tres fases, la fase crónica y las fases acelerada y blástica, estas dos últimas consideradas fases avanzadas de la enfermedad. La fase blástica es reconocida como la forma aguda de la enfermedad, dada su presentación clínica, pero es la misma fase que se describe entre las tres fases de la enfermedad (4,6,11). Adicionalmente, se advierte que el concepto clínico de recaída, contempla la pérdida de las respuestas evidenciadas en el monitoreo paraclínico que se realiza a la enfermedad (hematológico, citogenético y molecular), en consecuencia se corresponde con la falla o resistencia al tratamiento instaurado y el paso a una segunda línea de tratamiento.

2.1 Pregunta de investigación preliminar

A continuación, se presenta la pregunta de investigación preliminar para el tratamiento farmacológico de la leucemia mieloide crónica con inhibidores de la tirosina quinasa (ITK).

Tabla 2. Pregunta de investigación preliminar para el tratamiento farmacológico de la leucemia mieloide crónica con inhibidores de la tirosina quinasa (ITK)

Población	Adultos con diagnóstico de leucemia mieloide crónica en fase crónica, acelerada o blástica ¹ .
Intervención (Tratamientos)	Inhibidores de la tirosina quinasa: imatinib (400 mg y 800 mg), dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib con o sin quimioterapéuticos.
Comparador(es)	Entre ellos mismos
Desenlaces	Tasa de respuesta citogenética completa Tasa de respuesta molecular mayor Supervivencia global Supervivencia libre de evento Toxicidad
Tipo de estudios	Metanálisis en red, metanálisis, revisiones sistemáticas de la literatura, experimentos clínicos aleatorizados.

¹La fase blástica también es reconocida como la forma aguda de la enfermedad (4,6,11). Las recaídas se refieren a la falla o resistencia al tratamiento, determinados por las respuestas hematológica, citogenética o molecular (15) descritas en la tabla 1, las cuales implican el cambio de tratamiento, es decir el paso a una segunda línea, lo cual es también abordado en este posicionamiento.

Fuente: elaboración propia

2.2 Refinamiento de la pregunta

La pregunta de investigación preliminar se sometió a la revisión y discusión por parte de dos expertos temáticos en medicina interna, hematología y trasplante hematopoyético, y posteriormente por parte de un grupo expertos clínicos en medicina interna y hematología, reunidos en panel. A continuación, se presenta la metodología, discusión y resultados acordados en el primer panel en el desarrollo del presente estudio.

2.2.1 Panel de expertos

2.2.1.1 Objetivo

Determinar la posición terapéutica de los ITK para el tratamiento de pacientes con LMC en su fase crónica, blástica y acelerada en primera y segunda línea, a partir de una evaluación de efectividad y seguridad, una evaluación de costo-efectividad y las valoraciones y preferencias de los prescriptores.

2.2.1.2 Metodología

Se realizó un panel virtual el 22 de julio de 2021 a través de la plataforma Zoom. A los participantes se les presentó el objetivo, metodología del posicionamiento terapéutico y la pregunta de investigación producto de la revisión de GPC, protocolos, literatura científica y de la discusión previa con el experto clínico del grupo desarrollador. Se recogieron los aportes y se realizaron los ajustes correspondientes según el acuerdo al que se llegó en el panel. Adicionalmente, se realizó la selección de los desenlaces según su importancia para su revisión (información que se amplía en el numeral 4.1.2)

2.2.1.3 Participantes

El panel estuvo conformado por expertos temáticos (medicina interna y hematología, trasplante hematopoyético), expertos en economía de la salud (dos economistas) expertos en metodología (dos epidemiólogos clínicos), un químico farmacéutico y expertos en análisis de datos (un economista especialista en estadística y un estadístico). En el documento anexo se presenta el proceso de participación llevado a cabo para incluir a los expertos temáticos.

2.2.1.4 Desarrollo del panel

Se siguió el orden presentado a continuación:

- Presentación de la definición de posicionamiento terapéutico.
- Presentación de la metodología para el desarrollo del posicionamiento terapéutico.
- Presentación de la pregunta de investigación preliminar.
- Discusión de los elementos de la pregunta preliminar.
- Graduación de la importancia relativa de los desenlaces clínicos.

2.2.1.5 Temas discutidos en el panel

Los aspectos discutidos se relacionaron con la población, las tecnologías y las fases de la LMC cuyas alternativas terapéuticas darían lugar a un posicionamiento. La discusión abordó aspectos sobre los ITK candidatos a posicionar disponibles en el país con registro sanitario INVIMA, para el tratamiento de pacientes con LMC.

Se propuso la realización de tres ejercicios de posicionamiento, uno por cada fase incluyendo los ITK disponibles en el país con registro INVIMA, tanto en primera como en segunda línea: imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib.

Los expertos consideraron que en las fases blástica y acelerada la evidencia disponible puede estar limitada dado que el tratamiento de las fases acelerada y blástica es altamente individualizado, se basa en el perfil mutacional de cada paciente, se tiene un perfil de respuestas a los ITK muy variado y poco predecible; las recomendaciones de las GPC en torno a este grupo de pacientes contemplan su inclusión en ensayos clínicos o considerar el trasplante alogénico de células hematopoyéticas (15). Además expresaron que la presentación clínica de la LMC en sus fases acelerada y blástica son eventos poco frecuentes; en el 94% de los casos esta neoplasia hematológica se presenta en su fase crónica (9,16). Aún así este informe dará cuenta de los resultados de búsqueda de evidencia para la evaluación de la efectividad y seguridad de los ITK en estas fases.

En relación con la edad, se consideró no incluir población menor de 18 años debido a su baja frecuencia, pues la enfermedad se presenta en promedio a los 55 a 60 años, siendo menor la edad de presentación en países no desarrollados (9,12,16); además aunque se usan ITK para fase crónica las recomendaciones de tratamiento están menos estandarizadas (17); y la presentación clínica y su severidad conlleva un alto grado de individualización en la terapia (17).

Se propuso, además de los aspectos anteriores, la realización del ejercicio de posicionamiento considerando la clasificación de riesgo pronóstico de los pacientes (bajo/intermedio versus alto), según las escalas Sokal, EURO y ELTS (15), de acuerdo con los resultados de la literatura. En segundo panel de expertos se presentó avance de la evidencia evaluada para efectividad y seguridad de los ITK encontrando que la clasificación de acuerdo con el riesgo se hace con fines descriptivos que no permiten realizar análisis por comparaciones y para cada uno de los desenlaces definidos en la pregunta PICOT, por lo que se procedió a continuar con el ejercicio de posicionamiento teniendo en cuenta la evaluación de efectividad y seguridad para los siguientes grupos:

Primera línea de tratamiento:

Imatinib, dasatinib, nilotinib

Segunda línea de tratamiento:

Por intolerancia o falla/resistencia: dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib.

2.2.1.6 Resultados

El resultado correspondiente al ejercicio de definición del alcance se presenta en el numeral 2.3 para el refinamiento de la pregunta y en el 4.1.2 donde se especifican los resultados de la selección de desenlaces.

2.3 Pregunta de investigación final

La pregunta de investigación, según el resultado de una búsqueda preliminar de la literatura en guías de práctica clínica, protocolos de manejo y revisiones de la literatura, complementada por medio de la consulta a expertos y profesionales y refinada en el panel de expertos, se presenta a continuación:

¿Cuál es la efectividad y seguridad de los inhibidores de la tirosina quinasa en el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica en fases crónica, acelerada y blástica?

2.3.1 Pregunta de investigación en formato PICOT

Los elementos correspondientes a la población, intervención, comparación y desenlaces se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Pregunta de investigación final para el tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa en pacientes con LMC

Población	Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de leucemia mieloide crónica (LMC) en fases crónica, acelerada y blástica ¹ .
Intervención (Tratamientos)	Inhibidores de la tirosina quinasa (ITK) Primera línea: imatinib, dasatinib, nilotinib. Segunda línea (Por intolerancia o falla/resistencia): dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib.
Comparador(es)	Entre ellos mismos
Desenlaces	EFFECTIVIDAD Tasas de respuesta citogenética completa, a los 6 meses Tasa de respuesta molecular mayor, a los 18 meses Supervivencia global a 3 y 5 años Supervivencia libre de progresión Remisión libre de tratamiento Resistencia/falla a las metas de tratamiento SEGURIDAD

	Toxicidad (con intolerancia y sin intolerancia)
Tipo de estudios	Metaanálisis en red, Metaanálisis, Revisiones sistemáticas, experimentos clínicos aleatorizados.

¹La fase blástica también es reconocida como la forma aguda de la enfermedad (4,6,11). Las recaídas se refieren a la falla o resistencia al tratamiento, determinados por las respuestas hematológica, citogenética o molecular (15) descritas en la tabla 1, las cuales implican el cambio de tratamiento, es decir el paso a una segunda línea, lo cual es también abordado en este posicionamiento.

Fuente: elaboración propia

2.3.2 Población no incluida y grupos terapéuticos no incluidos

No se incluirá la población menor de 18 años por las razones descritas anteriormente en el apartado 2.2.1.

2.4 Objetivo

Determinar la posición terapéutica de los ITK para el tratamiento en población mayor de 18 años con LMC en primera y segunda línea, a partir de una evaluación de efectividad y seguridad, una evaluación de costo-efectividad y las valoraciones y preferencias de los prescriptores.

3 Descripción de las tecnologías del grupo terapéutico y sus características

3.1 Generalidades del grupo terapéutico

La anomalía genética identificada en los pacientes con diagnóstico de LMC da como resultado la formación de un producto génico único denominado BCR-ABL1 que codifica una tirosina quinasa activa constitutiva y que funciona como conductor patógeno capaz de iniciar y mantener la enfermedad (7,18). La proteína de fusión BCR-ABL1 consta de un lóbulo N-terminal y un lóbulo C-terminal más grande. Cuando el ATP se une al lóbulo N-terminal, un bucle rico en glicina, conocido como bucle P, encierra la molécula de ATP y permite que el bucle C-terminal sirva como base catalítica (19). La tirosina quinasa BCR-ABL es una quinasa constitutivamente activa que funciona uniendo ATP y transfiriendo fosfato de ATP a residuos de tirosina en varios sustratos, lo que provoca la proliferación excesiva de células mieloides características de la LMC (20). En ausencia de actividad de esta enzima, los sustratos requeridos para la función BCR-ABL no pueden fosforilarse y se rompen los eventos celulares subsiguientes (21).

Los fármacos empleados actualmente en el tratamiento de la LMC pertenecen a un tipo de medicamentos denominados de terapia dirigida. Las terapias dirigidas contra el cáncer son fármacos que bloquean el crecimiento y la diseminación del cáncer al interferir en moléculas específicas o blancos moleculares que participan en el crecimiento, el avance y la diseminación del cáncer (22). Es así como la terapia dirigida para el tratamiento de la LMC en adultos consiste en el uso de medicamentos inhibidores de la tirosina quinasa que bloquean la acción de la vía

BCR-ABL1, como competidores de ATP, logrando restaurar la hematopoyesis normal en lugar de la proliferación neoplásica (13,23).

En general, las quinasas intervienen de manera decisiva en la maquinaria de la transducción de señales celulares que son determinantes para el control de la división celular, la proliferación, la diferenciación y la apoptosis. El conjunto de quinasas corresponde aproximadamente a 518 enzimas que constituyen lo que se denomina el quinoma humano. De esta manera, el sistema de señalización en las células cancerosas resulta muy sofisticado, involucrando a los receptores de tirosina quinasas (RTKI) que inician la cascada de fosforilización y que activa múltiples quinasas citoplasmáticas habitualmente del tipo serina/treonina. Una vez fosforilados los RTKI, se inicia la señalización intracelular. La desregulación de estos receptores contribuye decisivamente a la transformación maligna y puede estar motivada por sobreexpresión del receptor, amplificación génica, mutaciones activadoras, sobreexpresión de los ligandos, y /o pérdida de los mecanismos reguladores negativos. De esta manera, los inhibidores de tirosina quinasa son una serie de moléculas dirigidas a bloquear los cambios químicos que ocurren en el dominio intracelular de los receptores de membrana, desencadenando la cascada de transmisión de la señal de crecimiento hacia el núcleo. Se sabe además que varias proteínas quinasas se activan en las células tumorales y dirigen el crecimiento y progresión del tumor (24).

Por lo tanto, el bloqueo de la tirosin-quinasa (TQ) representa un enfoque racional para el tratamiento antitumoral (25). Específicamente en LMC, donde estos principios activos bloquean selectivamente esta enzima aberrante producto del reordenamiento molecular, disminuyendo así la conversión de células madre en glóbulos blancos al porcentaje apenas necesario (21,23). El mesilato de imatinib fue el primero de estos en utilizarse en el tratamiento de la LMC. Desde entonces, se han desarrollado y probado varios otros ITK de segunda generación en pacientes con LMC como: dasatinib, nilotinib, bosutinib y ponatinib (26).

El tratamiento personalizado de la LMC con fármacos ITK es la estrategia clave para proporcionar una duración de vida equiparada por edad y sexo en un paciente con diagnóstico de LMC. Este enfoque de tratamiento individual incluye la armonización de las características de la enfermedad, la experiencia clínica y la mejor evidencia clínica disponible (13). Por su parte, la Guía de práctica clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfocítica y mieloide en población mayor de 18 años, recomienda que los pacientes con diagnóstico nuevo de LMC reciban tratamiento de primera línea con un ITK, al encontrarse mayores tasas de respuesta citogenética completa y prolongación en la supervivencia global y libre de progresión a fase acelerada o blástica comparados con otras opciones de tratamiento (26). Estos fármacos han demostrado lograr respuestas moleculares más profundas y tempranas y, además, se pueden administrar en pacientes con alto riesgo de enfermedad de Sokal de LMC para la prevención de la progresión de la enfermedad, enfermedad acelerada y la crisis blástica (13,26).

3.2 Principios activos que conforman el grupo terapéutico

Para la identificación de las tecnologías indicadas en el tratamiento de la condición de salud de interés se realizó verificación en la base de datos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) de aquellos medicamentos cuya indicación aprobada fuera leucemia mieloide crónica. Así mismo, se verificaron las recomendaciones dadas en la Guía de práctica clínica colombiana para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfóide y mieloide en población mayor de 18 años (26).

En la Tabla 4 se muestra en detalle los medicamentos que conforman el grupo terapéutico de ITK BCR-ABL para el tratamiento del LMC.

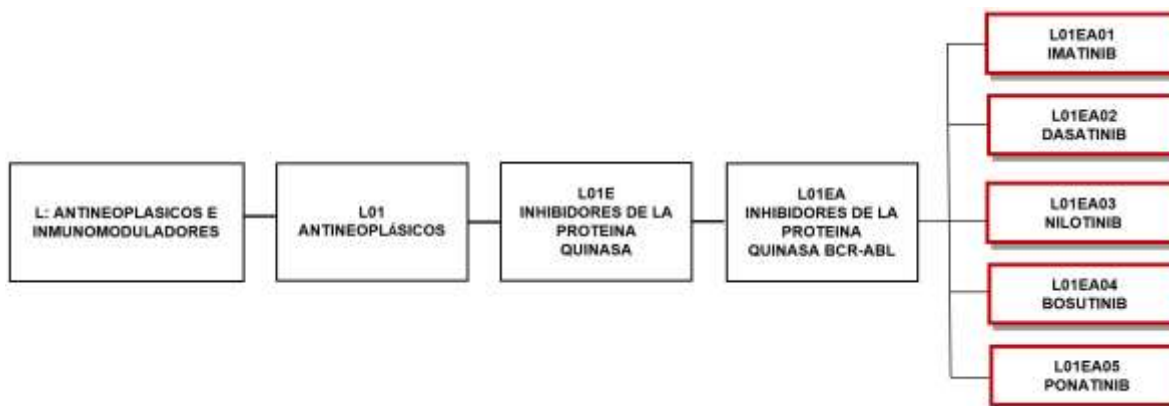
Tabla 4. Principios activos de medicamentos evaluados según sistema ATC

Grupo terapéutico	Principios activos	Código ATC
Inhibidores de la proteína quinasa (L01EA)	Imatinib	L01EA01
	Dasatinib	L01EA02
	Nilotinib	L01EA03
	Bosutinib	L01EA04
	Ponatinib	L01EA05

Fuente: elaboración propia a partir del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology – Norwegian Institute of Public Health (27).

En la Figura 1, se establece la representación según clasificación ATC de los medicamentos indicados para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica en fase crónica, pertenecientes a los grupos farmacológicos de los inhibidores de la proteína quinasa BCR-ABL.

Figura 1. Representación de la clasificación ATC del grupo terapéutico evaluados en tratamiento de leucemia mieloide crónica



Fuente: elaboración propia a partir del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology - Norwegian Institute of Public Health (28). L: Bajo esta letra en la clasificación ATC se agrupan aquellas preparaciones usadas en el tratamiento de enfermedades neoplásicas, y agentes inmunomoduladores; L01: Esta codificación hace alusión específica a agentes antineoplásicos; y el grupo L01E comprende a los inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. Finalmente, el grupo L01EA comprende a los inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL, incluyendo: imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib y ponatinib (28).

3.3 Mecanismo de acción

Imatinib

El mesilato de imatinib es el ITK de primera generación capaz de inhibir la tirosina quinasa BCR-ABL, producto genético constitutivo anormal del cromosoma Filadelfia en la LMC Ph+, bloqueando la proliferación e induciendo la apoptosis en las líneas celulares positivas para BCR-ABL, así como en células leucémicas frescas en la LMC Ph+ (29). Además, el imatinib logra inhibir la tirosina quinasa para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de células madre (SCF), c-Kit y los eventos celulares mediados por PDGF y SCF (8).

Dasatinib

Dasatinib es un inhibidor de tirosina quinasa de segunda generación (2GTKI) que es más potente que el imatinib, probablemente a su capacidad para unirse a múltiples conformaciones BCR-ABL136 (8,19). Es un inhibidor de la tirosina quinasa BCR-ABL que se dirige a la mayoría de las mutaciones BCR-ABL resistentes a imatinib (excepto los mutantes T315I y F317V) al unirse a la quinasa ABL activa e inactiva (30). Dicha inhibición detiene la proliferación de células leucémicas, incluyendo la familia SRC, c-KIT, EPHA2 y receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) (8).

Nilotinib

Nilotinib actúa como inhibidor selectivo de la tirosina quinasa que se dirige a la quinasa BCR-ABL, c-KIT y al PDGFR, pero sin actividad contra la familia SRC (31). Es así como nilotinib logra inhibir la proliferación de líneas celulares leucémicas mediada por BCR-ABL al unirse al sitio de unión de ATP de BCR-ABL e inhibir la actividad de la tirosina quinasa (32). Además, nilotinib es otro 2GTKI que inhibe varios mutantes de BCR-ABL1 resistentes al imatinib (31). Es probable que la mayor potencia del nilotinib se deba a sitios de interacción adicionales con sustituyentes trifluorometil e imidazol de ABL1, que contribuyen a su mayor afinidad de unión con la enzima (19).

Bosutinib

Bosutinib es el tercer 2GTKI que es más potente que el imatinib. Su mecanismo de acción es similar a los anteriormente descritos, ya que inhibe la quinasa BCR-ABL que promueve la LMC. Este principio activo también inhibe a la familia SRC (33). También tiene actividad en 16 de las 18 mutaciones de BCR-ABL resistentes a imatinib, con la excepción de los mutantes T315I y V299L (34). Por último, bosutinib tiene una actividad mínima contra c-KIT y el PDGFR, dianas inespecíficas asociadas con la toxicidad en otros ITK (35).

Ponatinib

Ponatinib es un ITK de tercera generación que se ha aprobado para pacientes con la mutación BCR-ABL1T315I y en aquellos con LMC resistente a dos o más ITK (8). Este principio activo es un inhibidor de tirosina quinasa pan-BCR-ABL contra células que expresan BCR-ABL nativo o mutante (incluido T315I) (36). De igual manera, inhibe las quinasas VEGFR, FGFR, PDGFR, EPH y SRC, así como KIT, RET, TIE2 y FLT3 (8). Además, la unión de ponatinib a BCR-ABL1 es capaz de superar la interferencia estérica creada por la mutación T315I y mantiene este enlace de hidrógeno, que es perdido por los otros inhibidores de BCR-ABL136 (19).

3.4 Esquemas de dosificación

En la Tabla 5, se presentan los esquemas de dosificación de los esquemas de primera línea en el tratamiento de leucemia mieloide crónica (26). Cabe resaltar, que como se mencionó anteriormente, según el curso de la enfermedad, la LMC consta de tres fases: la fase crónica y las fases acelerada y blástica, estas dos últimas consideradas fases avanzadas de la enfermedad. La fase blástica también es reconocida como la forma aguda de la enfermedad (4,6,11). Además, las recaídas se refieren a la falla o resistencia al tratamiento, determinados por las respuestas hematológica, citogenética o molecular, las cuales implican el cambio de tratamiento (15), es decir, el paso a una segunda línea, lo cual es también abordado en este posicionamiento.

Tabla 5. Esquemas de dosificación en el tratamiento de leucemia mieloide crónica

Línea de tratamiento	Medicamento	Dosis literatura/Experto clínico	Dosis	Unidad	Frecuencia	Dosis anual	Unidad
Fase crónica Primera línea	Imatinib	400 mg VO día. Ciclo indefinido	400	mg	c/24h	146000	mg
	Dasatinib	100 mg VO día. Ciclo indefinido	100	mg	c/24h	36500	mg
	Nilotinib	300 mg VO cada 12 horas. Ciclo indefinido	300	mg	c/12h	219000	mg
Fase crónica Segunda línea	Dasatinib	100 mg VO día. Ciclo indefinido	100	mg	c/24h	36500	mg
	Nilotinib	400 mg VO cada 12 horas. Ciclo indefinido	400	mg	c/12h	292000	mg
	Bosutinib	500 mg VO día. Ciclo indefinido	500	mg	c/24h	182500	mg
	Ponatinib	45 mg VO día. Ciclo indefinido	45	mg	c/24h	16425	mg
Fase acelerada y blástica	Dasatinib	140 mg VO día. Ciclo indefinido	140	mg	c/24h	51100	mg
	Nilotinib	400 mg VO cada 12 horas. Ciclo indefinido	400	mg	c/12h	292000	mg
	Bosutinib	500 mg VO día. Ciclo indefinido	500	mg	c/24h	182500	mg
	Ponatinib	45 mg VO día. Ciclo indefinido	45	mg	c/24h	16425	mg

Fuente: elaboración propia a partir de la Guía de práctica clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoides y mieloide en población mayor de 18 años (26); y validación con expertos clínicos del grupo desarrollador

3.5 Efectos adversos

A continuación, se presentan los eventos adversos muy frecuentes (>10%), frecuentes (1-10%), poco frecuentes (<1%) de los principios activos evaluados del grupo terapéutico de los inhibidores de tirosina quinasa indicados para el tratamiento de leucemia mieloide crónica en fase crónica. La información de eventos adversos se elaboró a partir de la información de UpToDate® y las fichas técnicas o resumen de las características de los medicamentos (32). A pesar de que los eventos adversos de los ITK son generalmente de leves a moderados y fáciles de manejar en los períodos intermedios de la terapia para la LMC, aquellos efectos a largo plazo representan un importante desafío emergente en la práctica clínica (13).

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la leucemia mieloide crónica con inhibidores de la tirosina quinasa

Principios activos	Efectos adversos		
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Imatinib	• Cardiovascular: dolor de pecho (7% a 11%), edema (60% a 86%), edema facial (14%), edema periférico (20%). • Dermatológico: alopecia (7% a 15%), diaforesis (9% a 13%), exfoliación de la piel, sudores nocturnos (13% a 17%), prurito (7% a 19%), erupción cutánea (19% a 47%). • Endocrino y metabólico: retención de líquidos (2% a 76%; puede ser grave), hipopotasemia (6% a 13%), aumento de peso (5% a 32%). • Gastrointestinal: dolor abdominal (12% a 57%; incluidos calambres abdominales), anorexia (7% a 36%), estreñimiento (8% a 16%), diarrea (43% a 58%), dispepsia (11% a 27%), ardor de estómago, náuseas (41% a 73%), dolor abdominal superior (14%), vómitos (23% a 58%). • Hematológicos y oncológicos: anemia (32% a 35%; grados 3/4: 6%; grado 3: 3% a 42%, grado 4: 1% a 11%), granulocitopenia, hemorragia (12% a 53%; grados 3/4: 2% a 19%), leucopenia (17% a 20%), neutropenia (grados 3/4: 22%; grado 3: 7% a 27%; grado 4: 3% a 48%), trombocitopenia (grados 3/4: 9%; grado 3: 1% a 31%; grado 4: ≤33%). • Hepático: hepatotoxicidad (6% a 12%). • Infección: infección (16% a 17%), influenza (≤14%). • Sistema nervioso: ansiedad (8% a 12%), escalofríos, depresión (15%), mareos (10% a 19%), fatiga (20% a 48%), dolor de cabeza (20% a 37%), insomnio (9% a 15%), letargo, malestar, dolor (20% a 21%), escalofríos (10% a 12%). • Neuromuscular y esquelético: artralgia (12% a 40%), astenia (12% a 21%), dolor de espalda	• Cardiovascular: insuficiencia cardíaca (≤1%), extremidad fría (≤1%), rubor, hipertensión (4%), hipotensión (≤1%), palpitaciones, derrame pericárdico, enfermedad de Raynaud (≤1%), hematoma subdural (≤1%), síncope (≤1%), taquicardia (≤1%). • Dermatológico: Erupción ampulosa (≤1%), celulitis (≤1%), queilitis (≤1%), equimosis (≤1%), eritema multiforme (≤1%), eritema de la piel, dermatitis exfoliativa (≤1%), foliculitis (≤1%), hiperpigmentación (≤1%), hipopigmentación (≤1%), hipotricosis (≤1%), enfermedad de las uñas, onicoclasia (≤1%), psoriasis (≤1%), erupción pustulosa (≤1%), fotosensibilidad cutánea, urticaria (≤1%), xerodermia (6%). • Endocrino y metabólico: Anasarca, disminución de la libido (≤1%), disminución de la albúmina sérica (grado 3/4: <1%; grado 3: 3% a 4%), deshidratación (≤1%), gota (≤1%), ginecomastia (≤1%), sangrado menstrual abundante (≤1%), hipercalcemia (≤1%), hiperglucemia (≤1%), hiperpotasemia (≤1%), hipertiroidismo (≤1%), hiperuricemia (≤1%), hipomagnesemia (≤1%), hiponatremia (≤1%), hipofosfatemia (grado 3/4: 10%), hipotiroidismo (≤1%), aumento de lactato deshidrogenasa (≤1%), enfermedad menstrual (≤1%), pérdida de peso. • Gastrointestinal: disminución del apetito, disfagia (≤1%), eructos (≤1%), esofagitis (≤1%), flatulencia (10%), úlcera gástrica (≤1%), gastritis, gastroenteritis (10%), reflujo	• Cardiovascular: infarto agudo de miocardio, angina de pecho, fibrilación auricular, arritmia cardíaca, angitis por hipersensibilidad, disfunción ventricular izquierda. • Dermatológico: pustulosis exantemática generalizada aguda, decoloración de las uñas, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Sweet, erupción vesicular. • Endocrino y metabólico: hipocalcemia (grado 3/4). • Gastrointestinal: Colitis, obstrucción gastrointestinal, enfermedad inflamatoria intestinal. • Hematológicos y oncológicos: anemia aplásica, anemia hemolítica, hemorragia pulmonar. • Hepático: insuficiencia hepática, necrosis hepática. • Hipersensibilidad: angioedema. • Infección: infección por hongos. • Sistema nervioso: confusión, aumento de la presión intracraneal, convulsiones. • Oftálmico: Glaucoma, neuritis óptica, papiledema. • Respiratorio: neumonitis intersticial, dolor torácico pleurítico, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar.

Principios activos	Efectos adversos		
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente
	(17%), dolor de extremidades (16%), calambres musculares (28% a 62%), espasmo muscular (34 %), dolor musculoesquelético (38% a 49%), mialgia (9% a 32%), ostealgia (11%). • Oftálmico: edema palpebral (19%), edema periorbitario (15%). • Renal: aumento de la creatinina sérica (10% a 11%), nefrotoxicidad (14%: incluido genitourinario). • Respiratorio: tos (13% a 27%), disnea (6% a 21%), nasofaringitis (10% a 31%), faringitis (10% a 15%), dolor faringolaríngeo (18%), neumonía (4% a 13%), sinusitis (4% a 11%), infección del tracto respiratorio superior (3% a 21%). • Varios: fiebre (13% a 41%).	gastroesofágico. enfermedad, hemorragia gastrointestinal (2% a 8%; incluida ectasia vascular antral gástrica), hematemesis ($\leq 1\%$), aumento del apetito ($\leq 1\%$), aumento de la amilasa sérica, aumento de la lipasa sérica (grados 3/4: 4%), melena ($\leq 1\%$), úlcera de la mucosa oral ($\leq 1\%$), pancreatitis ($\leq 1\%$), estomatitis, xerostomía. • Genitourinario: hipertrofia mamaria ($\leq 1\%$), disfunción eréctil ($\leq 1\%$), hematuria ($\leq 1\%$), edema escrotal ($\leq 1\%$), trastorno sexual ($\leq 1\%$), frecuencia urinaria ($\leq 1\%$), urinaria infección del tracto ($\leq 1\%$). • Hematológicos y oncológicos: depresión de la médula ósea ($\leq 1\%$), hematoma ($\leq 1\%$), eosinofilia, neutropenia febril, hematoma ($\leq 1\%$), linfadenopatía ($\leq 1\%$), linfocitopenia, púrpura no trombocitopénica ($\leq 1\%$), petequias ($\leq 1\%$), erupción purpúrica, trombocitemia ($\leq 1\%$). • Hepático: ascitis, hepatitis ($\leq 1\%$), aumento de la alanina aminotransferasa sérica (grado 3/4: 3%; grado 3: 2% a 7%; grado 4: $\leq 1\%$), aumento de la fosfatasa alcalina sérica (grado 3/4 : $<1\%$; grado 3: $\leq 6\%$; grado 4: $<1\%$), aumento sérico de aspartato aminotransferasa (grado 3/4: 1%; grado 3: 2% a 4%; grado 4: 3%) aumento sérico bilirrubina (grado 3/4: $<1\%$; grado 3: $\leq 4\%$; grado 4: $\leq 3\%$), ictericia ($\leq 1\%$). • Infección: infección por herpes simple ($\leq 1\%$), infección por herpes zóster ($\leq 1\%$), sepsis ($\leq 1\%$). • Sistema nervioso: Somnolencia ($\leq 1\%$), hipoestesia, hemorragia intracraneal ($\leq 9\%$), deterioro de la memoria ($\leq 1\%$), migraña ($\leq 1\%$), miastenia ($\leq 1\%$), dolor	

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la leucemia mieloide crónica con inhibidores de la tirosina quinasa

Principios activos	Efectos adversos		
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente
		en el pezón ($\leq 1\%$), parestesia, neuropatía periférica ($\leq 1\%$), síndrome de piernas inquietas ($\leq 1\%$), ciática ($\leq 1\%$), vértigo ($\leq 1\%$). • Neuromuscular y esquelético: artritis ($\leq 1\%$), aumento de creatinfosfoquinasa en la muestra de sangre, rigidez articular ($\leq 1\%$), hinchazón articular, rigidez muscular ($\leq 1\%$), temblor ($\leq 1\%$). • Oftálmico: Blefaritis ($\leq 1\%$), visión borrosa, cataratas ($\leq 1\%$), hemorragia conjuntival, conjuntivitis, síndrome del ojo seco, irritación ocular ($\leq 1\%$), dolor ocular ($\leq 1\%$), edema macular ($\leq 1\%$), hemorragia retiniana ($\leq 1\%$), enfermedad de la esclerótica (hemorragia: $\leq 1\%$). • Ótico: pérdida de audición ($\leq 1\%$), tinnitus ($\leq 1\%$). • Renal: lesión renal aguda ($\leq 1\%$), dolor renal ($\leq 1\%$). • Respiratorio: Epistaxis, dolor orofaríngeo (6%), derrame pleural, edema pulmonar.	
Nilotinib	• Cardiovascular: hipertensión (10% a 11%), enfermedad arterial oclusiva (9% a 15%), edema periférico (9% a 15%), intervalo QT prolongado en el ECG (> 60 mseg desde el inicio: 4%; > 500 mseg: $< 1\%$). • Dermatológico: alopecia (11% a 13%), sudores nocturnos (12% a 27%), prurito (20% a 32%), erupción cutánea (adultos: 29% a 38%), xerodermia (12%). • Endocrino y metabólico: hiperglucemia (50%), hipofosfatemia (grado 3/4: 8% a 17%), aumento del colesterol HDL ($\leq 28\%$), aumento del colesterol LDL ($\leq 28\%$), aumento de VLDL. • Gastrointestinal: dolor abdominal (15% a 16%), estreñimiento (19% a 26%),	• Cardiovasculares: angina de pecho, arritmia cardíaca (incluyendo bloqueo AV, fibrilación auricular, bradicardia, aleteo cardíaco, extrasístoles y taquicardia), isquemia cerebral (1% a 3%), malestar torácico, dolor torácico, rubor, cardiopatía isquémica (5% a 9%), palpitaciones, derrame pericárdico ($\leq 2\%$), enfermedad arterial periférica (3% a 4%). • Dermatológico: acné vulgar, dermatitis (incluyendo alérgica, exfoliativa y acneiforme), eccema, eritema de la piel, foliculitis, hiperhidrosis, urticaria. • Endocrino y metabólico: Disminución de la albúmina sérica (grado 3/4: 3% a 4%), diabetes mellitus, retención de líquidos (grado 3/4: 3% a 4%),	• Cardiovascular: infarto agudo de miocardio, arteriosclerosis, insuficiencia cardíaca, infarto cerebral, arterioesclerosis coronaria, enfermedad de las arterias coronarias, edema facial, soplo cardíaco, crisis hipertensiva, claudicación intermitente, accidente cerebrovascular isquémico, enfermedad arterial oclusiva (estenosis de las extremidades), síncope, ataques isquémicos transitorios. • Dermatológico: Equimosis, quiste epidérmico de piel, dermatitis exfoliativa. • Endocrino y metabólico: deshidratación, edema dependiente, gota, ginecomastia, hipertiroidismo, hipotiroidismo, aumento de

Principios activos	Efectos adversos		
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente
	disminución del apetito (incluida anorexia; 15% a 17%), diarrea (19% a 28%), aumento de lipasa sérica (28%), náuseas (22% a 37%), dolor abdominal superior (12% a 18%), vómitos (13% a 29%). · Hematológicos y oncológicos: anemia (8%; grados 3/4: 4% a 27%), neutropenia (15%; grados 3/4: 12% a 42%, grado 3: 16%, grado 4: 15% a 26%; trombocitopenia (18%; grados 3/4: 10% a 42%, grado 3: 11% a 12%, grado 4: 18% a 32%). • Infección: influenza (13%). • Sistema nervioso: mareos (12%), fatiga (23% a 32%), dolor de cabeza (20% a 35%), insomnio (7% a 12%). · Hepático: hiperbilirrubinemia ($\geq 10\%$), aumento de la alanina aminotransferasa sérica (72%), aumento del aspartato aminotransferasa sérica (47%). · Neuromuscular y esquelético: artralgia (16% a 26%), astenia (14% a 16%), dolor de espalda (15% a 19%), dolor de extremidades (15% a 20%), espasmo muscular (12% a 15%), dolor musculoesquelético (11% a 12%), mialgia (16% a 19%), ostealgia (14% a 15%). · Respiratorio: tos (17% a 27%), disnea (9% a 15%), nasofaringitis (15% a 27%), dolor orofaríngeo (7% a 12%), infección del tracto respiratorio superior (10% a 17%). • Varios: Fiebre (14% a 28%).	hipercalcemia, hiperpotasemia (grado 3/4: 2% a 6%), hiperfosfatemia, hipertrigliceridemia, hipocalcemia (grado 3/4: ≤ 5), hipopotasemia (grado 3/4: $\leq 9\%$), hipomagnesemia, hiponatremia (grado 3/4: 1% a 7%), aumento de gamma-glutamyl transferasa, aumento de peso, pérdida de peso. • Gastrointestinal: distensión abdominal, malestar abdominal, disgeusia, dispepsia (4% a 10%), flatulencia, gastroenteritis (7%), hemorragia gastrointestinal (3% a 5%), aumento de amilasa sérica, pancreatitis. • Genitourinario: Pollakiuria. • Hematológicos y oncológicos: hematomas, cambios en las proteínas séricas (disminución de las globulinas), papiloma cutáneo, eosinofilia, neutropenia febril, hemoftalmos, hemorragia (grado 3/4: 1% a 2%), leucopenia ($< 10\%$), linfocitopenia, pancitopenia. · Hepático: función hepática anormal, ascitis ($\leq 2\%$), aumento de la fosfatasa alcalina sérica (grado 3/4: $\leq 1\%$). • Sistema nervioso: ansiedad, depresión, dolor en el costado, hipoestesia, malestar general, miastenia, dolor torácico no cardíaco, dolor, parestesia, neuropatía periférica, vértigo, trastorno de la voz • Neuromuscular y esquelético: aumento de la creatinfosfocinasa en la muestra de sangre, dolor de pecho musculoesquelético, dolor de cuello. • Oftálmico: Conjuntivitis, prurito ocular, edema palpebral (1%), xeroftalmía. • Respiratorio: disnea de esfuerzo, epistaxis, derrame pleural ($\leq 2\%$).	lactato deshidrogenasa. Gastrointestinal: malestar dental (sensibilidad), dolor esofágico, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, aumento del apetito, melena, candidiasis oral, úlcera de la mucosa oral, estomatitis, xerostomía. • Genitourinario: disuria, disfunción eréctil, mastalgia, nicturia, infección del tracto urinario, urgencia urinaria. • Hematológico y oncológico: Hematoma. • Respiratorio: Bronquitis, cianosis, síntomas similares a los de la gripe, enfermedad pulmonar intersticial, dolor faringolaríngeo, pleuresía, dolor torácico pleurítico, neumonía, edema pulmonar, irritación de garganta. • Hipersensibilidad: erupción medicamentosa fija. • Infección: candidiasis. • Sistema nervioso: escalofríos, alteración de la atención, parálisis del nervio facial, hiperestesia, hemorragia intracraneal, alteraciones locales de las sensaciones de temperatura, pérdida del conocimiento, migraña. • Neuromuscular y esquelético: hinchazón de las articulaciones, rigidez muscular, temblor. • Oftálmico: visión borrosa, hemorragia conjuntival, hiperemia conjuntival, disminución de la agudeza visual, irritación ocular, esclerótica inyectada, hiperemia ocular, edema periorbitario, fotopsia, discapacidad visual. • Renal: aumento del nitrógeno ureico en sangre, aumento de la creatinina sérica (grado 3/4). • Hepático: hepatotoxicidad, ictericia, hepatitis tóxica.

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la leucemia mieloide crónica con inhibidores de la tirosina quinasa

Principios activos	Efectos adversos		
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Dasatinib	- Cardiovascular: edema facial, edema periférico. - Sistema nervioso central: dolor de cabeza (12% a 33%), fatiga (8% a 26%), dolor (11%). - Dermatológico: erupción cutánea (11% a 21%), prurito (12%). - Endocrino y metabólico: retención de líquidos (19% a 48%). - Gastrointestinal: Diarrea (17%), náuseas (8% a 24%), vómitos (5% a 16%), dolor abdominal (7% a 16%). - Hematológicos y oncológicos: trombocitopenia (grados $\frac{3}{4}$: 22% a 85%), neutropenia (grados $\frac{3}{4}$: 29% a 79%), anemia (grados $\frac{3}{4}$: 13% a 74%), hemorragia (8% al 26%; grados $\frac{3}{4}$: 1% a 9%), neutropenia febril (4% a 12%; grados $\frac{3}{4}$: 4% a 12%). - Infección: infección (9% a 14%). - Local: edema localizado (3% a 22%; superficial).	- Cardiovascular: alteración de la conducción cardíaca (7%), cardiopatía isquémica (4%), trastorno cardíaco ($\leq 4\%$), edema ($\leq 4\%$), derrame pericárdico ($\leq 4\%$), intervalo QT prolongado en el ECG ($\leq 1\%$), arritmia cardíaca, dolor de pecho, rubor, hipertensión, palpitaciones, taquicardia. - Sistema nervioso central: hemorragia intracraneal ($\leq 3\%$), escalofríos, depresión, mareos, somnolencia, insomnio, miastenia, neuropatía, neuropatía periférica. - Dermatológico: acné vulgar, alopecia, dermatitis, eccema, hiperhidrosis, urticaria, xerodermia. - Endocrino y metabólico: supresión del crecimiento, hiperuricemia, aumento de peso, pérdida de peso. - Gastrointestinal: estreñimiento (10%), hemorragia gastrointestinal (2% a 9%), distensión abdominal, cambios en el apetito, colitis (incluida colitis neutropénica), disgeusia, dispepsia, enterocolitis, gastritis, mucositis, estomatitis. - Neuromuscular y esquelético: espasmo muscular (5%), crecimiento óseo anormal (niños; epífisis retrasa la fusión), astenia, rigidez. - Infección: infección por virus del herpes, sepsis. - Hepático: aumento de la bilirrubina sérica (grados $\frac{3}{4}$: $\leq 6\%$), aumento de la alanina aminotransferasa sérica (grados $\frac{3}{4}$: $\leq 5\%$), aumento del aspartato aminotransferasa sérica (grados $\frac{3}{4}$: $\leq 4\%$), ascitis ($\leq 1\%$). - Hematológico y oncológico: Contusión. - Ótico: Acúfenos. - Oftálmico: visión borrosa, disminución de la agudeza visual, síndrome del ojo seco, alteración visual.	Marcha anormal, agregación plaquetaria anormal, ondas T anormales en el ECG, síndrome coronario agudo, pancreatitis aguda, dificultad respiratoria aguda, amnesia, fisura anal, angina de pecho, ansiedad, artritis, asma, ataxia, fibrilación auricular, aleteo auricular, broncoespasmo, enfermedad cutánea ampollosa, cardiomegalia, accidente cerebrovascular, colecistitis, colestasis, confusión, conjuntivitis, enfermedad de las arterias coronarias, parálisis de los nervios craneales (facial), disminución de la libido, trombosis venosa profunda, deshidratación, demencia, úlcera dérmica, diabetes mellitus, discromía, disfagia, embolia, labilidad emocional, epistaxis, alteración del equilibrio, eritema nudoso, esofagitis, fibrosis (dérmica), fístula (anal), enfermedad por reflujo gastroesofágico, enfermedad gastrointestinal (pérdida de proteínas), hemorragia gingival, ginecomastia, hipoacusia, hematoma, hematuria, hemoptisis, hemorragia (ocular), hepatitis, hipercolesterolemia, hipersensibilidad reacción, angitis por hipersensibilidad, hipertiroidismo, hipoalbuminemia, hipotensión, hipotiroidismo, aumento de la creatinfosfoquinasa, aumento de la gamma-glutamyl transferasa, aumento del lagrimeo, aumento de la presión arterial pulmonar, aumento de la troponina, inflamación (paniculitis), enfermedad pulmonar intersticial, obstrucción intestinal, livedo reticularis, linfadenopatía, linfocitopenia, malestar general, enfermedad menstrual, miocarditis, enfermedad de las uñas, síndrome nefrótico, neuritis óptica, osteonecrosis, osteopenia (niños), ototoxicidad (hemorragia), eritrodiesestesia palmo-plantar, pancreatitis, pericarditis, intervalo,

Principios activos	Efectos adversos		
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente
		• Renal: aumento de la creatinina sérica (grados 3/4: ≤8%). • Respiratorio: hipertensión pulmonar (≤5%), edema pulmonar (≤4%), tos, neumonía, neumonitis, infiltrados pulmonares, infección del tracto respiratorio superior. • Varios: Lesión de tejidos blandos (oral).	peurodistesia, pleuroperditis en ECG, proteinuria, embolia pulmonar, aplasia pura de glóbulos rojos, reactivación del VHB, síndrome de insuficiencia renal, insuficiencia renal, rabdomiólisis, convulsiones, fotosensibilidad cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Sweet, síncope, tendinopatía, tromboflebitis, trombosis, microangiopatía trombótica, tiroiditis, tran ataques isquémicos sensibles, temblor, síndrome de lisis tumoral, úlcera del tracto gastrointestinal superior, frecuencia urinaria, hemorragia uterina, hemorragia vaginal, arritmia ventricular, taquicardia ventricular, vértigo, trastorno de la voz.
Bosutinib	• Cardiovascular: dolor de pecho (8% a 12%), edema (15% a 19%), hipertensión (8% a 11%). • Dermatológico: prurito (del 7% al 12%), erupción cutánea (del 40% al 48%, incluida la reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos, dermatitis exfoliativa, erupción farmacológica fija). • Endocrino y metabólico: disminución del calcio sérico (del 45% al 55%), disminución del potasio sérico (del 22% al 29%), disminución del sodio sérico (del 18% al 27%), hipermagnesemia (del 18% al 27%), hipofosfatemia (33% al 54%), aumento de glucosa sérica (39% a 57%), aumento de potasio sérico (19% a 25%), aumento de sodio sérico (11% a 23%), aumento de ácido úrico (43% a 49%). • Gastrointestinal: dolor abdominal (36% a 49%),	• Cardiovascular: insuficiencia cardíaca (2% a 5%), enfermedad de las arterias coronarias (3%), derrame pericárdico, intervalo QT prolongado en el ECG. • Endocrino y metabólico: deshidratación, retención de líquidos (grado 3/4: 1% a 6%), hipotiroidismo. • Gastrointestinal: disgeusia, gastritis, gastroenteritis (2%), hemorragia gastrointestinal (incluida hemorragia anal, hemorragia rectal), pancreatitis (incluida pancreatitis edematosa, aumento de las enzimas pancreáticas, pancreatitis aguda y pancreatitis crónica). • Hipersensibilidad: reacción de hipersensibilidad. • Sistema nervioso: dolor. • Neuromuscular y esquelético: Mialgia. • Ótico: Acúfenos.	• Cardiovascular: pericarditis. • Dermatológico: eritema multiforme. • Endocrino y metabólico: hipertiroidismo. • Hematológico y oncológico: neutropenia febril. • Hepático: lesión hepática. • Hipersensibilidad: shock anafiláctico. • Respiratorio: edema agudo de pulmón, insuficiencia respiratoria.

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la leucemia mieloide crónica con inhibidores de la tirosina quinasa

Principios activos	Efectos adversos		
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente
	estreñimiento (13% a 17%), disminución del apetito (11% a 14%), diarrea (75% a 85%), aumento de amilasa sérica (32%), aumento de suero lipasa (19% a 53%), náuseas (37% a 48%), vómitos (21% a 43%). • Hematológicos y oncológicos: anemia (89% a 97%; grados 3/4: 9% a 38%), leucopenia (50% a 57%; grados 3/4: 6% a 27%), linfocitopenia (79% a 84 %; grados 3/4: 12% a 21%), neutropenia (42% a 66%; grados 3/4: 9% a 39%), trombocitopenia (66% a 80%; grados 3/4: 14% a 57%). • Hepático: insuficiencia hepática (21% a 45%, incluida hepatitis, hepatotoxicidad), aumento de la alanina aminotransferasa sérica (39% a 68%), aumento de la fosfatasa alcalina sérica (39% a 41%), aumento del aspartato aminotransferasa sérica (37% a 56%). %), aumento de la bilirrubina sérica (16% a 22%). • Infección: influenza (3% a 11%). • Sistema nervioso: mareos (11% a 14%), fatiga (27% a 35%, incluida astenia), dolor de cabeza (18% a 22%). • Neuromuscular y esquelético: artralgia (15% a 19%), dolor de espalda (8% a 14%), aumento de creatina fosfoquinasa en la muestra de sangre (36%). • Renal: aumento de la creatinina sérica (87% a 95%). • Respiratorio: tos (11% a 24%), disnea (11% a 20%), derrame pleural (9% a 14%), neumonía (3% a 18%), infección del tracto respiratorio (17% a 27%, incluyendo nasofaringitis). • Varios: fiebre (17% a 37%).	• Renal: lesión renal aguda, síndrome de insuficiencia renal, insuficiencia renal. • Respiratorio: bronquitis, hipertensión pulmonar.	

Principios activos	Efectos adversos		
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Ponatinib	• Cardiovascular: arritmia cardíaca (17% a 25%; arritmia ventricular: 3%), insuficiencia cardíaca (6% a 16%), edema ($\leq 41\%$), hipertensión (31% a 53%; hipertensión grave: 3% a 13%) %, enfermedad arterial oclusiva (13% a 31%; incluidas estenosis de la arteria carótida, vertebral y cerebral media y de la arteria renal), edema periférico (17%). • Dermatológico: alopecia (6% a 11%), celulitis (4% a 13%), erupción cutánea (50% a 75%), xerodermia (25% a 42%). • Endocrino y metabólico: disminución de la albúmina sérica (28%), disminución del bicarbonato sérico (20%), disminución del calcio sérico (30%), disminución del fosfato sérico (34%), disminución del sodio sérico (27%), retención de líquidos ($\leq 41\%$), hiperlipidemia (3% a 13%), aumento de glucosa sérica (54%), aumento de potasio sérico (20%), pérdida de peso (5% a 13%). • Gastrointestinal: dolor abdominal (34% a 54%; dolor abdominal intenso: 6%), estreñimiento (27% a 53%), disminución del apetito (8% a 31%), diarrea (13% a 29%), aumento de amilasa sérica (18%), aumento de la lipasa sérica ($\leq 40\%$), náuseas (22% a 34%), pancreatitis ($\leq 32\%$), estomatitis (9% a 24%; grados 3/4: 1% a 3%), vómitos (19% a 27%). • Genitourinario: infección del tracto urinario (2% a 14%). • Hematológicos y oncológicos: anemia (52%; grados 3/4: 20%; anemia grave: 3%), disminución del recuento de glóbulos blancos (grados 3/4: 12% a 63%), neutropenia febril (1% a 25%), hemorragia (23% a 38%; grado 3/4: 3% a 13%; hemorragia mayor: 6%), linfocitopenia (grados 3/4: 10% a	• Cardiovascular: infarto agudo de miocardio (2%), fibrilación auricular (8%), bradicardia ($\leq 1\%$; incluso que conduce a la implantación de un marcapasos), infarto cerebral (grado 3/4: 2%), oclusión cerebrovascular (7%), coronaria arteriopatía (grado 3/4: 2%), trombosis venosa profunda (2%), derrame pericárdico (4%), enfermedad arterial periférica (oclusiva: grados 3/4: 3%), embolia pulmonar (2%), reducción fracción de eyección (3%), síncope (2%), tromboembolismo venoso (4% a 10%). • Endocrino y metabólico: hiperuricemia (7%), hipotiroidismo (3%), intolerancia a la glucosa / prediabetes (9%). • Hematológico y oncológico: Segunda neoplasia maligna primaria (6%). • Sistema nervioso: trastorno de los nervios craneales (3%), hipoestesia (4%), parestesia (5%). • Neuromuscular y esquelético: hinchazón de las extremidades (4%). • Oftálmica: toxicidad retiniana (4%; incluyendo edema macular, hemorragia retiniana, oclusión de la vena retiniana, flotadores vítreos). • Respiratorio: derrame pleural (9%).	• Cardiovascular: aleteo auricular, taquicardia auricular, bloqueo auriculoventricular completo, crisis hipertensiva, intervalo QT prolongado en el ECG, trombosis retiniana, bradicardia sinusal, disfunción del nódulo sinusal, hematoma subdural, tromboflebitis superficial, taquicardia supraventricular, taquicardia, taquicardia ventricular. • Gastrointestinal: hemorragia gastrointestinal. • Hematológico y oncológico: síndrome de lisis tumoral. • Hepático: insuficiencia hepática. • Hipersensibilidad: angioedema. • Sistema nervioso: pérdida del conocimiento.

Principios activos	Efectos adversos		
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente
	32%), neutropenia (56%; grados 3 / 4: 34%), trombocitopenia (63%; grados 3/4: 40%; trombocitopenia grave: 3%). • Hepático: hepatotoxicidad (16% a 39%), aumento de la alanina aminotransferasa sérica (41%), aumento de la fosfatasa alcalina sérica (40%), aumento del aspartato aminotransferasa sérica (35%), aumento de la bilirrubina sérica (13%). • Infección: sepsis (3% a 28%). • Sistema nervioso: ansiedad (5% a 18%), escalofríos (8% a 13%), mareos (3% a 17%), fatiga (≤47%), dolor de cabeza (25% a 43%), insomnio (11% a 13%), neuropatía (13% a 26%), neuropatía periférica (5% a 20%; grados 3/4: 2%). • Oftálmica: toxicidad ocular (30%; incluyendo ceguera, visión borrosa, síndrome del ojo seco, dolor ocular). • Renal: aumento de la creatinina sérica (21%). • Respiratorio: tos (6% a 24%), disnea (16% a 23%), nasofaringitis (3% a 18%), neumonía (8% a 22%), infección del tracto respiratorio superior (3% a 14%). • Neuromuscular y esquelético: artralgia (41% a 61%), astenia (≤47%), espasmo muscular (5% a 14%), dolor musculoesquelético (6% a 11%), mialgia (6% a 24%), ostealgia (9% a 14%). • Varios: fiebre (25% a 40%).		

Fuente: elaboración propia a partir de base de datos de lexicomp (37), Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (38) y medicamentos a un clic (39).

3.6 Interacciones medicamentosas

A continuación, se presentan las interacciones de mayor relevancia con otros medicamentos para los principios activos evaluados dentro del grupo terapéutico de inhibidores de tirosina quinasa BCR-ABL. La información fue obtenida de las bases de datos de Up to date (29–31,33,36) y de la base Drugs.com Database (40).

Interacción	Clasificación de interacción	Gravedad	Confiabilidad
IMATINIB			
Inductores CYP450 3A4	X: Evitar combinación	Mayor	Buena
Factor de necrosis tumoral (TNF)	C: monitorizar la terapia	Mayor	Buena
Abametapir	X: Evitar combinación	Mayor	Regular: informado en la información de prescripción
BCG	X: Evitar combinación	Mayor	Buena
Cladribina	X: Evitar combinación	Mayor	Regular: informado en la información de prescripción
Clozapina	C: monitorizar la terapia	Moderada	Buena
Deferiprone	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular: informado en la información de prescripción
Inmunosupresores	C: monitorizar la terapia	Mayor	Regular: informado en la información de prescripción
Vacunas bacterianas o de virus vivos o atenuados	X: Evitar combinación	Mayor	Buena
Mipomersen	C: monitorizar la terapia	Mayor	Regular: informado en la información de prescripción
Modulador del receptor de esfingosina 1-fosfato (S1P)	C: monitorizar la terapia	Moderada	Regular: informado en la información de prescripción
Gemfibrozil	C: monitorizar la terapia	Moderada	Regular
Warfarina	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Regular
Agentes oncológicos diversos (inmunosupresores)	X: Evitar combinación	Moderada	Regular: informado en la información de prescripción
Ibuprofeno	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Buena
DASATINIB			
Derivados del ácido 5-aminosalicílico	C: monitorizar la terapia	Moderada	Buena
Abametapir	X: Evitar combinación	Menor	Regular: informado en la información de prescripción
Acetaminofen	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Buena
Agentes con propiedades antiplaquetarias	C: monitorizar la terapia	Mayor	Regular: informado en la información de prescripción
Cladribine	X: Evitar combinación	Mayor	Regular: informado en la información de prescripción

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la leucemia mieloide crónica con inhibidores de la tirosina quinasa

Interacción	Clasificación de interacción	Gravedad	Confiabilidad
Modulador del receptor de esfingosina 1-fosfato (S1P)	C: monitorizar la terapia	Mayor	Regular: informado en la información de prescripción
Factor de necrosis tumoral (TNF)	C: monitorizar la terapia	Mayor	Regular: informado en la información de prescripción
Inhibidores CYP3A4 3A4	X: Evitar combinación	Mayor	Regular: informado en la información de prescripción
Agentes que prolongan el intervalo QTc	B: No necesita acción	Mayor	Buena
Antagonistas del receptor H2	X: Evitar combinación	Mayor	Regular: informado en la información de prescripción
Inhibidores de la bomba de protones	X: Evitar combinación	Mayor	Buena
Vacunas bacterianas o de virus vivos o atenuados	X: Evitar combinación	Mayor	Buena
BCG	X: Evitar combinación	Mayor	Buena
NILOTINIB			
Derivados del ácido 5-aminosalicílico	C: monitorizar la terapia	Moderada	Buena
Abametapir	X: Evitar combinación	Menor	Regular: informado en la información de prescripción
Inhibidores CYP450 3A4	C: monitorizar la terapia	Mayor	Regular: informado en la información de prescripción
Factor de necrosis tumoral (TNF)	C: monitorizar la terapia	Mayor	Regular: informado en la información de prescripción
Antiarrítmicos clase IA o clase III	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Buena
Vacunas bacterianas o de virus vivos o atenuados	X: Evitar combinación	Mayor	Buena
Agentes antidiabéticos	C: monitorizar la terapia	Moderada	Buena
Medicamentos que pueden prolongar intervalo QT	X: Evitar combinación	Mayor	Regular: informado en la información de prescripción
Antagonistas del receptor H2	X: Evitar combinación	Mayor	Regular: informado en la información de prescripción
Inhibidores de la bomba de protones	X: Evitar combinación	Mayor	Buena
Inmunosupresores	X: Evitar combinación	Mayor	Regular: informado en la información de prescripción
Lomitapida	X: Evitar combinación	Moderada	Regular: informado en la información de prescripción

Interacción	Clasificación de interacción	Gravedad	Confiabilidad
BOSUTINIB			
Derivados del ácido 5-aminosalicílico	C: monitorizar la terapia	Moderada	Buena
Factor de necrosis tumoral (TNF)	C: monitorizar la terapia	Mayor	Regular: informado en la información de prescripción
Inmunosupresores	X: Evitar combinación	Mayor	Regular: informado en la información de prescripción
Inductores de CYP450 3A4	X: Evitar combinación	Mayor	Regular: informado en la información de prescripción
Antagonistas del receptor H2 de histamina	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular: informado en la información de prescripción
Vacunas bacterianas o de virus vivos o atenuados	X: Evitar combinación	Mayor	Buena
Inhibidores CYP450 3A4	X: Evitar combinación	Mayor	Regular: informado en la información de prescripción
Inhibidores de la bomba de protones	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Buena
Agentes prolongadores del intervalo QT	C: monitorizar la terapia	Mayor	Buena
PONATINIB			
Derivados del ácido 5-aminosalicílico	C: monitorizar la terapia	Moderada	Buena
Inmunosupresores	X: Evitar combinación	Mayor	Regular: informado en la información de prescripción
Factor de necrosis tumoral (TNF)	C: monitorizar la terapia	Mayor	Regular: informado en la información de prescripción
Vacunas bacterianas o de virus vivos o atenuados	X: Evitar combinación	Mayor	Buena
Agentes con propiedades antiplaquetarias	C: monitorizar la terapia	Mayor	Regular: informado en la información de prescripción
Inductores del CYP3A4 (moderado)	C: monitorizar la terapia	Moderada	Regular
Clozapina	C: monitorizar la terapia	Mayor	Regular: informado en la información de prescripción
Inhibidores CYP3A4	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Buena

3.7 Información de vigilancia post – comercialización

La información de vigilancia post - comercialización (alertas sanitarias) de los principios activos evaluados dentro de los inhibidores de tirosina quinasa, se

encuentran en el Anexo 2. La información fue obtenida de diferentes bases de datos de agencias sanitarias de referencia como: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), Uppsala Monitoring Centre de la OMS, Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil (ANVISA), Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), y Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Se seleccionaron las alertas sanitarias relacionadas con informes de seguridad o reacciones adversas del principio activo; en este apartado no se incluyeron informes de medicamentos fraudulentos, retiros de lotes específicos o información relacionada con la calidad de productos comercializados.

3.8 Listado de Registros Sanitarios de las Tecnologías

El listado de registros sanitarios INVIMA de los medicamentos evaluados dentro del grupo terapéutico de inhibidores de tirosina quinasa BCR-ABL se presentan en la Anexo 1. Se relacionan los estados vigentes, en trámite de renovación, temporalmente no comercializados – vigentes, y temporalmente no comercializado – en trámite de renovación, con corte a Mayo de 2021 (41).

4 Evaluación de la efectividad y seguridad de la tecnología

4.1 Metodología

4.1.1 Pregunta de investigación

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura (RSL) para dar respuesta al interrogante planteado en el objetivo de este posicionamiento. La pregunta de investigación en la que se basó esta revisión de la literatura fue:

¿Cuál es la efectividad y seguridad de los inhibidores de la tirosina quinasa en el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica en fases crónica, acelerada y blástica?

La pregunta de investigación en su estructura en formato PICO se describe en el apartado 2.3.1.

4.1.2 Selección y clasificación de la importancia relativa de los desenlaces en salud

Se construyó un listado preliminar de desenlaces a partir de búsquedas de literatura (estudios de tipo integrativo o ensayos clínicos (ECA)). Este listado de desenlaces fue propuesto sin conocer *a priori* la dirección, la significancia estadística, significancia clínica y la magnitud de los efectos, así como la disponibilidad de evidencia científica y su calidad metodológica. El listado preliminar fue revisado y complementado por los expertos temáticos del grupo desarrollador.

Posteriormente, se hizo una calificación de la importancia de los desenlaces, proceso realizado por los expertos clínicos, quienes valoraron cada desenlace de forma individual e independiente; para la calificación de los desenlaces se siguieron las recomendaciones del manual GRADE (42,43) en una escala de 9 puntos:

Tabla 6. Escala para la valoración de la importancia de los desenlaces de acuerdo con el sistema GRADE

1	2	3	4	5	6	7	8	9
De importancia limitada para la toma de decisiones (no incluidos en el perfil de evidencia)			Importantes, mas no críticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia)			Críticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia)		

Fuente: elaboración propia, a partir de (1,12)

El desenlace fue clasificado en la categoría en la que alcanzó una votación igual o mayor al 80% o en la que se ubicó su mediana. Producto de este ejercicio, se incluyeron en la pregunta de investigación aquellos desenlaces clasificados como críticos y los desenlaces importantes más no críticos para la toma de decisiones; los desenlaces identificados como no importantes para la toma de decisiones fueron descartados del proceso de revisión.

El detalle de la calificación realizada por cada integrante y la clasificación final de cada desenlace se presenta en el Anexo 2. De acuerdo con las GPC y la consulta a expertos, se identificaron los siguientes desenlaces como relevantes para responder en esta pregunta.

Tabla 7. Clasificación de los desenlaces

Desenlace	Relevancia
Tasas de respuesta citogenética completa, a los 6 meses	Crítico
Tasa de respuesta molecular mayor, a los 18 meses	Crítico
Supervivencia global	Crítico
Supervivencia libre de progresión	Crítico
Remisión libre de tratamiento	Crítico
Resistencia: falla a las metas de tratamiento que obliga a cambio de medicación a segunda línea.	Crítico
Toxicidad con intolerancia: toxicidad de cualquier tipo que lleva a cambio de línea.	Crítico

Toxicidad sin intolerancia: otras toxicidades que no suponen cambio de línea de tratamiento.

Crítico

Fuente: Elaboración propia

4.1.3 Búsqueda de información

Para la realización de la búsqueda de información se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos:

4.1.3.1 Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

Tipo de participantes

Se incluyeron estudios con pacientes que tenían diagnóstico nuevo de LMC para la evaluación de la primera línea de tratamiento o diagnóstico confirmado de LMC y antecedente de falla, intolerancia o tratamiento subóptimo para la evaluación de la segunda línea de tratamiento, mayores de 18 años, de ambos sexos.

Tipo de intervención

Se consideraron aquellos estudios que evaluaron el tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa, específicamente con las siguientes moléculas:

Para tratamiento de primera línea: imatinib, dasatinib, nilotinib.

Para tratamiento con segunda línea (por intolerancia o falla/resistencia): dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib.

Comparador

Entre ellos mismos

Tipos de desenlaces

Se incluyeron aquellos estudios que evaluaron dentro de sus desenlaces:

- Tasas de respuesta citogenética completa a los 6 meses
- Tasa de respuesta molecular mayor a los 18 meses
- Supervivencia global
- Supervivencia libre de progresión
- Remisión libre de tratamiento
- Resistencia: falla a las metas de tratamiento que obliga a cambio de medicación a segunda línea
- Toxicidad con intolerancia: Toxicidad de cualquier tipo que lleva a cambio de línea
- Toxicidad sin intolerancia: Toxicidad de cualquier tipo que no provoca cambio en la línea de tratamiento.

Se tuvieron en cuenta publicaciones en idioma inglés, español, portugués, francés y alemán entre los últimos cinco años, para el caso de las revisiones sistemáticas, y sin límite de tiempo para los ensayos clínicos aleatorizados, que estuvieran

disponibles en texto completo. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no fueron considerados porque la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica y los resultados podrían haber variado en la publicación del texto completo final.

Se priorizaron las RSL con o sin metaanálisis y metaanálisis en red que respondieran la pregunta de investigación, para cada uno de los escenarios del posicionamiento. Cuando esto no fue posible se evaluó la evidencia disponible a nivel de ensayos clínicos aleatorizados lo cual se especifica en cada apartado correspondiente.

Criterios de exclusión

Documentos de estudios que no proporcionaban información de comparaciones entre ITK o entre sus dosis, como revisiones de estudios de un solo brazo o ensayos clínicos de un solo brazo.

Documentos de estudios en los cuales no se discriminó el tipo de población de acuerdo a la fase de la LMC (crónica, acelerada, blástica).

4.1.3.2 Fuentes de información

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura de acuerdo con lo propuesto por el Manual para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud del IETS (44). Se consultaron las bases de datos electrónicas MEDLINE, Embase, Cochrane, Epistemonikos y LILACS. Adicionalmente, se realizó la búsqueda de literatura gris a través de Google Académico y se complementaron con la revisión de las referencias de los estudios encontrados, mediante técnica de bola de nieve.

Se accedió a MEDLINE a través de PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).

Se accedió a Embase a través de www.embase.com.

Se accedió a la biblioteca de Cochrane a través de www.cochranelibrary.com.

Se accedió a LILACS a través de <https://lilacs.bvsalud.org/en/>

Se accedió a Google Académico a través de <https://scholar.google.es>

Se accedió a Epistemonikos a través de <https://www.epistemonikos.org/es>

4.1.3.3 Estrategias de búsqueda

Para la realización de las búsquedas, inicialmente se identificaron los términos clave, a partir de la pregunta de investigación en formato PICO. Posteriormente, se diseñó una estrategia de búsqueda genérica, compuesta por vocabulario controlado explotado como términos MeSH (Medical Subject Headings), DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) y Emtree (Embase Subject Headings) y por lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas y variaciones ortográficas y plurales. Las

estrategias se complementaron con identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos. Se limitó empleando filtros validados por tipo de estudio (45): de alta especificidad para RSL y de alta sensibilidad para estudios primarios.

4.1.4 Tamización de referencias y selección de estudios

La tamización de estudios se realizó empleando el software Rayyan, donde inicialmente se cargaron todos los documentos identificados como resultado de las búsquedas en las diferentes bases de datos consultadas; posteriormente, se realizó un proceso de eliminación de duplicados y se procedió a la tamización.

La tamización se realizó en duplicado mediante la lectura de título y resumen, y estuvo a cargo de dos revisores independientes (HV y CM); los desacuerdos fueron resueltos por consenso.

Se incluyeron aquellos estudios que cumplieran con los criterios de elegibilidad descritos previamente. Para la selección de estudios, se llevó a cabo la recuperación de texto completo de las referencias preseleccionadas en la tamización y se procedió a su lectura, la cual se realizó de manera independiente por dos revisores (HV y CM). Los desacuerdos fueron resueltos por consenso. Los estudios incluidos en la fase de revisión en texto completo fueron presentados mediante una lista; de igual manera, los estudios excluidos se presentaron junto con la respectiva justificación de su exclusión. El proceso completo de tamización y selección utilizado se presentó empleando el diagrama de flujo propuesto en la declaración *PRISMA* (46).

4.1.5 Extracción de información

Los datos relevantes para esta RSL fueron extraídos por duplicado y de manera independiente (HV y CM), por medio de un formulario diseñado en Excel, el cual fue ajustado en una extracción piloto realizada en uno de los artículos. Se extrajo la información priorizando RSL con metaanálisis de comparaciones directas e indirectas y ECA, debatiendo y llegando a un consenso en caso de diferencias en la información extraída.

Los datos extraídos de cada estudio incluido fueron:

- Autor principal
- Año de publicación
- Lugar de estudio (país, ámbito).
- Diseño del estudio
- Población
- Tamaño de la población
- Intervención (detallar dosis, frecuencia)
- Comparador
- Desenlaces críticos
- Resultados estadísticos
- Tiempo de seguimiento

- Conclusiones
- Limitaciones
- Fuente de financiación

4.1.6 Evaluación de riesgo de sesgos en los estudios

La evaluación de riesgo de sesgos se realizó mediante la herramienta ISPOR (6,7) para RSL con metanálisis en red y ROBIS para las RSL (9). Así mismo, se utilizó la herramienta de evaluación de riesgo de sesgos de Cochrane RoB 2 (47), para los ECA. Estas evaluaciones de riesgo de sesgos fueron realizadas por dos revisores de forma independiente (HV y CM), y los casos de discrepancias se resolvieron por consenso o por un tercer revisor.

4.1.7 Evaluación de la certeza en la evidencia

La certeza de la evidencia se evaluó utilizando el enfoque desarrollado por el *GRADE Working Group*, a partir de los siguientes cinco criterios: riesgo de sesgo, evidencia indirecta, inconsistencia, imprecisión y sesgo de publicación; dicha certeza se puede clasificar en: alta, moderada, baja y muy baja (12,13).

4.1.8 Síntesis de la evidencia y análisis estadístico

La síntesis de la evidencia se realizó de manera cualitativa y cuantitativa. En el primer caso, se describió de manera narrativa y por medio de una tabla de síntesis, los resultados para cada desenlace de efectividad y seguridad reportados por cada uno de los estudios incluidos y por cada una de las comparaciones entre ITKs evaluadas. En el segundo caso, cuando las RSL incluyeron metanálisis, se reportaron los datos agrupados de acuerdo con los perfiles de evidencia GRADE, como se indicó en el apartado 4.1.7.

Para aquellos desenlaces sobre los cuales no se encontró evidencia a nivel de estudios integrativos (RSL), se presentaron las medidas de efecto encontradas en cada comparación que se evaluó para ese desenlace en los ECA seleccionados, analizando la posibilidad de llevar a cabo un metanálisis de novo. En el caso en que fuese necesario realizar un metanálisis de novo la metodología propuesta consistió en realizar una evaluación de la heterogeneidad clínica y metodológica; si se consideraba que se podrían agrupar los resultados a partir de esta evaluación, se analizó la heterogeneidad estadística inspeccionando el forest plot y calculando el I^2 y el Ji cuadrado. Dependiendo de la heterogeneidad encontrada, se procedió a realizar el metanálisis usando un modelo de efectos fijos (en cuyo caso se determina el peso de cada estudio usando el método del inverso de la varianza) o un modelo de efectos aleatorios (usando el método de DerSimonian y Laird). Estos análisis se realizarían en el lenguaje de programación R y su entorno de desarrollo integrado R studio, versión 1.4.1717, usando la librería netmeta y en el paquete estadístico Stata 15®.

4.2 Resultados

4.2.1 Búsqueda, tamización de referencias y selección de estudios

Las búsquedas en bases de datos electrónicas arrojaron 896 registros y a través de búsqueda complementaria se recuperaron 28 referencias más; tras remover duplicados se tamizaron por título y resumen 629 referencias, excluyendo 525; luego de este proceso se llevaron a lectura en texto completo 104 artículos para evaluar cumplimiento de criterios de elegibilidad excluyendo 81 registros; se incluyeron finalmente 23 artículos en la síntesis cualitativa: 15 RSL para evaluar primera línea de tratamiento con ITK, y para la evaluación de segunda línea se incluyó 1 RSL y 7 referencias que aportan resultados de 3 ECA.

En el Anexo 4 se presentan los diagramas de flujo del proceso de búsqueda y selección de los estudios incluidos y en el Anexo 5 se muestra la lista de estudios incluidos y excluidos junto con las razones de exclusión.

Los estudios incluidos corresponden a cinco RSL con metaanálisis en red de Fachi 2019 (48), Fachi 2018 (49), Chen 2018 (50), Firwana 2016 (51), Tang 2019 (52) y 10 RSL con metaanálisis de comparaciones directas (Vener 2020 (53), Wang 2021 (54), Pan 2019 (55), Haguet 2020 (56), Gurion 2016 (57), Yun 2016 (58), Douxfils 2016 (59), Xie 2016 (60), Haguet 2017 (61), Hoffman 2017 (62)), una RSL de comparaciones indirectas (Cortes 2019 (63)) y siete estudios que aportan resultados de tres ECA (de Kantarjian 2007 (64), Kantarjian 2009 (65), Shah 2008 (66), Shah 2010 (67), Shah 2014(68), Shah 2016(69) y Lee 2019 (70)).

4.2.2 Evaluación de calidad de los estudios

La evaluación de riesgo de sesgo de las 11 RSL con metanálisis se realizó con la herramienta ROBIS y para las cinco RSL con metanálisis en red se utilizó adicionalmente la herramienta ISPOR. Para la evaluación del riesgo de sesgo de los siete ensayos clínicos aleatorizados se utilizó la herramienta de evaluación RoB 2 de Cochrane.

Entre las RSL con metanálisis, ocho presentaron bajo riesgo de sesgo y sólo los estudios de Wang 2021 (54) y Cortés 2019 (63) fueron evaluadas con riesgo de sesgo no claro y alto riesgo de sesgo respectivamente. Para el estudio de Wang 2021 (54), las preocupaciones para su evaluación del riesgo de sesgo están dadas por qué no se definió con claridad la metodología de selección de los estudios, ni de evaluación del riesgo de sesgos, ni de la extracción de datos, aunque señalan que los criterios de inclusión y exclusión se encuentran previamente publicados en el Registro Internacional Prospectivo de Revisiones Sistemáticas bajo el código PROSPERO CRD42020202337.

Con el estudio de Cortes 2019 (63), que se define como una comparación indirecta ajustada por emparejamiento (MAIC por sus siglas en inglés de *Matching-adjusted indirect comparison*), la revisión no cumplió con criterios completamente claros en la estrategia de búsqueda, no describió la metodología de evaluación de los

estudios incluidos y no se adviertron consideraciones frente a la heterogeneidad de estos.

Para los siete ensayos clínicos aleatorizados incluidos, la evaluación del riesgo de sesgo fue *no claro*. Para todos los estudios, se advierte que son estudios abiertos aleatorizados, sin señalar la metodología de asignación, definiendo una calificación de sesgo no claro en el dominio de aleatorización y cegamiento. De igual manera, para todos los estudios de Shah (66–69) y Kantarjian (64,65), se evidenciaron deficiencias en la descripción metodológica para las comparaciones entre grupos, generando un sesgo *no claro* en la medición del resultado.

En el anexo 6 se presenta la evaluación completa de riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos. En el archivo **RoBIS Posicionamiento Terapéutico ITK.xlsx** se presentarán las respuestas a cada una de las preguntas orientadoras del instrumento RoBIS.

4.2.3 Síntesis de la evidencia

Las características de los estudios incluidos en este informe se resumen en el anexo 7.

4.2.3.1 Primera línea de tratamiento de LMC fase crónica

Los desenlaces planteados en la pregunta PICOT de esta evaluación para esta fase y línea de tratamiento fueron abordados por los estudios incluidos exceptuando el de falla/resistencia y remisión libre de tratamiento; la falla/resistencia no se encontró reportada como desenlace primario o secundario en las RSL incluidas en esta revisión bajo los criterios de elegibilidad definidos. El desenlace de remisión libre de tratamiento es reportado por ensayos clínicos y estudios observacionales de un solo brazo que no cumplieron criterios de elegibilidad predefinidos.

Para respuesta citogenética completa a 6 meses no se encontraron RSL que la reporten para las comparaciones de interés de esta revisión, solo se reportó de forma clara en un ECA (Saglio 2010 (71)); sin embargo, este desenlace fue reportado a los 12 meses, por lo tanto, se incluyeron para la evaluación de efectividad frente a este desenlace cuatro RSL (Fachi 2018(49), Chen 2018(50), Tang 2019(52) y Xie 2016(60)). Para respuesta molecular completa a 12, 18 o 24 meses se encontraron 13 RSL de las cuales se incluyeron en síntesis y evaluación de la evidencia solo siete dado que las otras seis (Vener 2020(53), Wang 2021(54), Pan 2019(55), Haguet 2020(56), Gurion 2016(57), Yun 2016(58)) presentaron sus resultados por grupo de ITK y no en comparaciones individuales por molécula. Para el desenlace de supervivencia libre de progresión se incluyeron datos de dos RSL (Chen 2018 (50), Firwana 2016 (51)) mientras que para el desenlace supervivencia global se incluyeron cuatro RSL (Chen 2018 (50), Firwana 2016 (51), Douchfils 2016 (59), Xie 2016 (60)).

Los desenlaces de seguridad fueron variados incluyendo eventos gastrointestinales, cardiovasculares, dermatológicos y hematológicos que fueron abordados en ocho RSL de las cuales seis tenían comparaciones entre las tecnologías de interés de forma desagrupada (Chen 2018 (50), Douxflis 2016 (59), Fachi 2019 (48), Fachi 2018 (49), Tang 2019 (52) y Xie 2016 (60)).

Tang et al. en 2019 (52) publicaron una RSL y metaanálisis en red en el 2019, la cual incluyó 21 ECA con un total de 10187 pacientes. Los autores evaluaron la efectividad y seguridad de nilotinib 300 mg dos veces al día, nilotinib 400 mg dos veces al día, ponatinib 45 mg al día, dasatinib 100 mg e imatinib 600 mg al día, comparados con el tratamiento estándar basado en imatinib 400 mg/día y entre ellos, usando como desenlaces la respuesta molecular mayor a 12 meses (MMR), respuesta citogenética completa a 12 meses (CCyR) para efectividad y discontinuación por cualquier evento adverso relacionado con medicamentos para el caso de seguridad en pacientes con LMC de nuevo diagnóstico (primera línea de tratamiento). Además de los estimadores de efecto que favorecieron a los nuevos ITK (dasatinib, nilotinib, ponatinib) sobre imatinib 400 mg, se incluyeron los datos de probabilidades estimados por SUCRA (*surface under the cumulative ranking curve*), presentando a ponatinib 45 mg/día como el más efectivo en lograr MMR a los 12 meses (SUCRA 99%) y a nilotinib 400 mg dos veces al día, el más efectivo en el desenlace de CCyR a los 12 meses (SUCRA 78,1%). Con relación a la seguridad, los resultados favorecieron a imatinib 600 mg/día como el más seguro con relación al desenlace de discontinuación del medicamento por efecto adverso (SUCRA 18,1%) seguido por nilotinib 300 mg dos veces al día (SUCRA 23,4%). Todos los bucles cerrados de la red que incluyó las comparaciones de interés para el tratamiento de primera línea, mostraron consistencia entre estimaciones directas e indirectas con un intervalo de confianza del 95%.

Fachi et al. (49) publicaron una RSL y metaanálisis en red en el 2018, la cual incluyó 13 ECA con un total de 5079 pacientes. Los autores evaluaron la efectividad y seguridad de imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, radotinib y ponatinib, comparados con el tratamiento estándar basado en imatinib 400 mg/día y mediante comparaciones entre ellos, usando como desenlaces la respuesta molecular mayor a 12 meses (MMR), respuesta citogenética completa a 12 meses (CCyR) para efectividad y tasa de eventos adversos serios para el caso de seguridad en pacientes con LMC de nuevo diagnóstico (primera línea de tratamiento). Los estimadores de efecto de la red favorecieron a dasatinib, nilotinib, e imatinib 800 mg/día para MMR a los 12 meses y a dasatinib 100 mg/día para CCyR a 12 meses. Se incluyeron los datos de probabilidades estimados por SUCRA, favoreciendo a nilotinib 300 mg 2 veces al día (SUCRA 81%) en lograr MMR a los 12 meses y a dasatinib (SUCRA 80,4%) como mejor opción para el desenlace de CCyR a los 12 meses. Con relación a la seguridad, los resultados favorecieron a imatinib 400 mg/día como el más seguro en relación con el desenlace tasa de evento adverso serio (SUCRA 10,3%).

Fachi et al. (48) publicaron una RSL y metaanálisis en red en el 2019, la cual incluyó 17 ECA con un total de 7127 pacientes. Los autores evaluaron la seguridad de imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, y ponatinib, comparados con el tratamiento estándar basado en imatinib 400 mg/día y mediante comparaciones entre ellos, usando como desenlaces la tasa de eventos hematológicos grado 3-4 (leucopenia, trombocitopenia, anemia y neutropenia) en pacientes con LMC de nuevo diagnóstico (primera línea de tratamiento) y en pacientes de segunda línea de tratamiento por resistencia o intolerancia a imatinib. Los estimadores de efecto de la red favorecieron a nilotinib 300 mg dos veces al día e imatinib 400 mg/día sobre dasatinib y dosis más altas de imatinib. Se incluyeron los datos de probabilidades estimados por SUCRA, favoreciendo a nilotinib 300 mg 2 veces al día posicionándolo como la alternativa más segura con SUCRA 22%, 23%, 33% y 29% para anemia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia grados 3-4 respectivamente; por tratarse de un desenlace negativo se favorecen los que menor probabilidad de producir el evento adverso tengan (SUCRA bajos).

Chen et al. (50) publicaron una RSL y metaanálisis en red en el 2018, la cual incluyó 14 ECA con un total de 5630 pacientes. Los autores evaluaron la efectividad y seguridad de imatinib, dasatinib, nilotinib, y bosutinib, en primera línea de tratamiento para LMC en fase crónica, comparados con el tratamiento estándar basado en imatinib 400 mg/día y mediante comparaciones entre ellos, usando como desenlaces la MMR a 12 y 24 meses, respuesta citogenética completa a 12 meses (CCyR), supervivencia libre de progresión (PFS) y supervivencia global (OS) para efectividad y tasa de eventos adversos grado 3-4 para el caso de seguridad. Los estimadores de efecto de la red favorecieron a dasatinib, nilotinib, e imatinib 600/800 mg/día para MMR a los 12 meses y CCyR a 12 meses sobre imatinib 400 mg/día. Dasatinib mostró mejores resultados para CCyR a 12 meses. Nilotinib 300 mg se relacionó con una efectividad superior en comparación con dasatinib e imatinib en el desenlace respuesta molecular mayor y supervivencia libre de progresión. Se incluyeron curvas de probabilidades estimados por SUCRA.

Xie et al. (60) publicaron una RSL y metaanálisis en red en el 2016, la cual incluyó 14 ECA con un total de 2380 pacientes. Los autores evaluaron la efectividad y seguridad de imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, comparados con el tratamiento estándar basado en imatinib 400 mg/día y mediante comparaciones entre ellos. Los desenlaces medidos fueron MMR a 12 y 24 meses, CCyR a los 12 y 24 meses, y supervivencia global a 24 meses para efectividad y tasa de eventos adversos serios hematológicos a los 24 meses para el caso de seguridad en pacientes con LMC de nuevo diagnóstico (primera línea de tratamiento). Los estimadores de efecto de la red favorecieron a dasatinib y nilotinib sobre imatinib 400 mg/día para MMR a los 12 meses sin encontrar diferencias para las demás comparaciones en los demás desenlaces de efectividad y seguridad medidos. No se incluyeron los datos de probabilidades estimados por SUCRA.

Douxflis et al. (59) publicaron una RSL y metaanálisis de comparaciones directas en el 2016, la cual incluyó nueve ECA con un total de 3043 pacientes. Los autores evaluaron la efectividad y seguridad de imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib y ponatinib comparados con el tratamiento estándar basado en imatinib 400 mg/día usando como desenlaces la respuesta molecular mayor a 12 meses (MMR), la supervivencia global y la tasa de eventos adversos serios de tipo vascular oclusivos para el caso de seguridad en pacientes con LMC de nuevo diagnóstico (primera línea de tratamiento). Los estimadores de efecto favorecieron a nilotinib sobre imatinib 400 mg/día para el desenlace de seguridad. Para el desenlace de supervivencia global no se presentaron diferencias y para MMR a los 12 meses los resultados tienen alto riesgo de sesgo, dado que se comparan poblaciones de primera y segunda línea de tratamiento.

Haguet et al. (61) publicaron una RSL y metaanálisis de comparaciones directas en el 2016, la cual incluyó 12 ECA con un total de 2217 pacientes. Los autores evaluaron la seguridad de dasatinib, nilotinib, bosutinib, y ponatinib, comparados con el tratamiento estándar basado en imatinib 400 mg/día, midiendo como desenlaces la tasa de eventos arteriales oclusivos y de eventos venosos oclusivos, en pacientes con LMC de nuevo diagnóstico (primera línea de tratamiento). Los estimadores agrupados de efecto muestran un riesgo mayor con dasatinib y con nilotinib de eventos oclusivos arteriales comparado con imatinib, no presentándose diferencia en relación con los eventos oclusivos venosos.

Hoffman et al. (62) publicaron una RSL y metaanálisis en el 2017, la cual incluyó 10 ECA con un total de 3910 pacientes. Los autores evaluaron la efectividad y seguridad de imatinib 800 mg/día, dasatinib, nilotinib, bosutinib, comparados con el tratamiento estándar basado en imatinib 400 mg/día usando como desenlaces la respuesta molecular mayor a 12 meses (MMR) en pacientes con LMC de nuevo diagnóstico (primera línea de tratamiento). Los estimadores agrupados de efecto favorecieron a imatinib 800 mg/día y nilotinib 300 mg dos veces al día para MMR a los 12 meses.

Firwana et al. (51) publicaron una RSL y metaanálisis en red en el 2016, la cual incluyó seis ECA con un total de 2456 pacientes. Los autores evaluaron la efectividad de dasatinib, nilotinib, bosutinib y ponatinib, comparados con el tratamiento estándar basado en imatinib 400 mg/día usando como desenlaces la respuesta molecular mayor a 12, 18 y 24 meses (MMR), la supervivencia libre de progresión (FPS) y supervivencia global a 5 años en pacientes con LMC de nuevo diagnóstico (primera línea de tratamiento). Los estimadores agrupados de efecto favorecieron a imatinib 800 mg/día y nilotinib 300 mg dos veces al día para MMR a los 12 meses.

Las RSL con metaanálisis de Vener 2020(53), Wang 2021(54), Pan 2019(55), Haguet 2020(56), Gurion 2016(57) y Yun 2016(58), evaluaron desenlaces de seguridad y efectividad para la primera línea de tratamiento de la LMC en fase crónica con ITK, sin embargo, presentan sus resultados de forma agrupada para el grupo de inhibidores de la tirosina quinasa de nueva generación (NG-TKI) vs

imatinib 400 mg/día lo que limita su uso para evaluar la efectividad y seguridad de las moléculas individuales comparadas. Estas RSL mostraron que en términos de efectividad medida para desenlaces de MMR y CCyR a 12 meses se favorece el grupo de NG-TKI vs Imatinib 400 mg/día.

Las características de estos estudios se resumen en el Anexo 7.

4.2.3.2 Segunda línea de tratamiento de la LMC en fase crónica.

Se incluyeron siete artículos que aportaron datos de tres ECA abiertos: dos publicaciones de Kantarjian 2007 y 2009 (64,65) vinculados al estudio de fase II START-R que compara dasatinib contra imatinib en dosis altas; Shah en cuatro publicaciones en los años 2008, 2010, 2014 y 2016 (66–69) que describe los resultados del ECA No. CA180-034 (NCT00123474); un ECA en fase III que compara la efectividad y seguridad de diferentes dosis de dasatinib; Lee et al. 2018 (70) describe resultados del ensayo fase III RE-NICE, que compara nilotinib vs dosis altas de imatinib y dosis estándar de imatinib. Estos fueron los estudios encontrados en la literatura que cumplieron criterios de elegibilidad para segunda línea de tratamiento con las tecnologías de interés: estudios experimentales que compararan entre las moléculas definidas en la pregunta de investigación.

Cortés et al. en 2019 (63) es un estudio tipo MAIC (*Matching-adjusted indirect comparison*), una revisión sistemática de la literatura con un ejercicio estadístico de comparaciones indirectas para evaluar efectividad de ITK en segunda línea de tratamiento, aunque se referencia como parte de los estudios encontrados, luego de la evaluación de su calidad se encontró alto riesgo de sesgo por lo que se decidió no incluir en la evaluación de efectividad. La mayor parte de la literatura encontrada en segunda línea son estudios observacionales de cohorte de un solo brazo.

Las características de los estudios incluidos se resumen en el Anexo 7.

4.2.3.3 Primera y segunda línea de tratamiento de LMC fase acelerada

Se realizó una búsqueda de alta sensibilidad para estudios que proporcionaran evidencia de comparaciones entre las tecnologías de interés para realizar el ejercicio de posicionamiento terapéutico de ITK en esta fase de la LMC. No se encontraron estudios integrativos o ECA que cumplieran criterios de elegibilidad y permitieran ser seleccionados para determinar la efectividad comparativa entre imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib o ponatinib para ninguno de los desenlaces. Por esta razón, además de las consideraciones realizadas en el primer panel de expertos, no fue posible evaluar la efectividad comparativa para esta fase.

4.2.3.4 Primera y segunda línea de tratamiento de LMC en fase blástica

Se realizó una búsqueda de alta sensibilidad para estudios que proporcionaran evidencia de comparaciones entre las tecnologías de interés para realizar el ejercicio de posicionamiento terapéutico de ITK en esta fase de la LMC. No se encontraron estudios integrativos o ECA que cumplieran criterios de elegibilidad y

permitieran ser seleccionados para determinar la efectividad comparativa entre imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib o ponatinib para ninguno de los desenlaces. Por esta razón, además de las consideraciones realizadas en el primer panel de expertos, no fue posible evaluar la efectividad comparativa para esta fase

4.2.4 Evaluación de la efectividad

4.2.4.1 Evaluación de efectividad para ITK en primera línea de tratamiento

De acuerdo con la Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años de 2017 de Colombia (3), se utilizan en primera línea de tratamiento imatinib, dasatinib y nilotinib. Los resultados encontrados en la revisión sistemática de la literatura se presentan a continuación por cada uno de los desenlaces evaluados y dentro de ellos por cada comparación.

Respuesta hematológica completa a los 3 meses.

Luego de una búsqueda de alta sensibilidad, a nivel de los estudios integrativos seleccionados e incluidos en esta RSL y de los estudios primarios correspondientes a ECA incluidos en esas revisiones, no se encontraron medidas de efecto u otros datos que permitieran determinar la efectividad de imatinib, nilotinib y dasatinib comparado entre ellos, para este desenlace en este tiempo de seguimiento.

Respuesta citogenética completa a los 6 meses

Para este desenlace se encontró un único estudio, Saglio 2010 (71) el cual reportó un mejor resultado de nilotinib 300 mg dos veces al día, con respecto a imatinib OR 1,6 (1,2-2,3 IC95%); la certeza en la evidencia fue alta. Se trata de una medida de efecto de un solo estudio (ECA).

Respuesta citogenética completa a los 12 meses

Para este desenlace el estudio de Tang et al. en 2019 (52) encontró un mejor resultado de dasatinib con respecto a imatinib OR 1.89 (IC95% 1.23, 3.05); la certeza en la evidencia fue alta. Se trata de una estimación de red. También reportó una diferencia a favor de nilotinib comparado contra imatinib. Ver Tabla 8. Otros estudios que evaluaron este desenlace fueron Fachi 2018 (49), Xie 2016 (60) y Chen 2018 (50), se presentan los resultados de las distintas comparaciones en la Tabla 9.

Tabla 8. Respuesta citogenética completa a los 12 meses NMA Tang 2019

Comparative efficacy and tolerability of front-line treatments for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: an update network meta-analysis(52).

(Bayesiano o Frequentista) NMA-SoF table

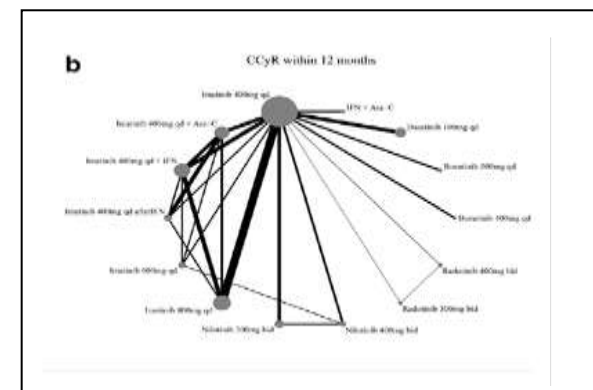
Pacientes o Población: Paciente con nuevo diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica

Intervención: Dasatinib 100 mg día, Nilotinib 300 mg cada 12 horas, Imatinib 400 mg día.

Comparador (referencia): Entre ellos mismos

Desenlace: Respuesta citogenética completa a los 12 meses

Escenario(s): (Pacientes con LMC fase crónica ambulatorios y/o hospitalizados)



Geometría de la red*

Total de estudios: 21 ECA Total de participantes: 10.187		Efecto Relativo** (95% I.Cred o I.C.)	Efecto Absoluto anticipado*** (95% I.Cred o I.C.)			Certeza de la Evidencia	Ranking**** (95% I.Cred o I.C.)	Interpretación de Resultados (Posición)
			Referencia	Con Intervención	Diferencia			
Dasatinib 100 mg día vs Imatinib 400 mg día	Evidencia directa; 4 ECA; 1625 participantes;	OR 1.89 (IC95% 1.23, 3.05) (Estimación de Red)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕⊕ Alta	74%	4 (1 – 14)
Dasatinib 100 mg día vs Imatinib 400 mg día	Evidencia directa; 4 ECA; 1625 participantes;	OR 1.34 (1.25 a 1.44) (Estimación directa)	57 por 100	64 por 100	7 por 100 más (5,4 más a 8,6 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	74%	4 (1 – 14)
Nilotinib 300 mg cada 12 horas vs Imatinib 400 mg día		OR 1.84 (1.01, 3.21)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕⊕ Alta	76%	3 (1 – 14)

100

	Evidencia directa; 2 ECA; 832 participantes.	(Estimación de red)						
	Nilotinib 300 mg cada 12 horas vs Imatinib 400 mg día Evidencia directa; 2 ECA; 832 participantes.	OR 1.16 (1.07, 1.26) (Estimación directa)	69 por 100	72 por 100	3.1 por 100 más (1,4 más a 4,7 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	76%	3 (1 – 14)
	Imatinib 400 mg día vs Dasatinib 100 mg día Evidencia directa; 2 ECA; 832 participantes.	OR 0.53 (0.33, 0.81) (Estimación de red)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕⊕ Alta	34%	12 (1 – 14)
	Dasatinib 100 mg día vs Nilotinib 300 mg cada 12 horas Evidencia directa; 2 ECA; 832 participantes.	OR 1.03 (0.52, 2.22) (Estimación de red)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕⊕ ^a Moderada	74%	4 (1 – 14)
	Imatinib 800 mg día vs Imatinib 400 mg día Evidencia directa; 6 ECA; 2546 participantes.	OR 1.83 (1.35, 2.57) (Estimación de red)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕⊕ Alta	73%	5 (1 – 14)
	Imatinib 800 mg día vs Imatinib 400 mg día Evidencia directa; 6 ECA; 2546 participantes.	OR 1.60 (1.21, 2.12) (Estimación directa)	58 por 100	69 por 100	10.8 por 100 más (4,5 más a 16,5 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	73%	5 (1 – 14)

NMA-SoF definiciones de la tabla

* Líneas solidas reportan comparaciones directas

** Metaanálisis en red que reporta (OR, RR, etc.).

*** Efecto absoluto anticipado, que compara dos riesgos calculando la diferencia entre el riesgo del grupo de intervención y el grupo de control.

**** Informar si se usó Rankings, SUCRA o P.score, y como interpretarlos

GRADE Working Group grados o Certeza de la evidencia

Alta calidad: Hay confianza que el verdadero efecto está cerca al estimador del efecto.

Moderada calidad: Hay moderada confianza en el estimador del efecto. El verdadero estimador del efecto probablemente está cerca al estimador presentado, pero hay la posibilidad que haya una variabilidad importante.

Baja Calidad: La confianza en el estimador del efecto es limitada. El verdadero valor del estimador del efecto posiblemente sea diferente al estimador del efecto presente en la evidencia.

Muy baja calidad: Hay poca confianza en el estimador del efecto, es muy posible que nueva evidencia modifique el estimador del efecto.

Pies de página explicando las calificaciones

a. Se baja por imprecisión: El intervalo de confianza de la medida de efecto agrupada no excluye el valor de no asociación

Tabla 9. Respuesta Citogenética Completa a los 12 meses.

Comparación	Estimación	Certeza de la evidencia	Estudio
Dasatinib 100 mg día vs Imatinib 400 mg día	OR 1.8 (1.4 a 2.2) Estimación directa Favorece a dasatinib.	⊕⊕⊕⊕ Alta	Chen 2018(50)
Nilotinib 300 mg cada 12 horas vs Imatinib 400 mg día	OR 1,6 (1,2-2,3) Estimación directa Favorece a Nilotinib	⊕⊕⊕⊕ Alta	Chen 2018(50)
Dasatinib 100 mg día vs Imatinib 400 mg día	OR 2,14 (0,57-8,58) Estimación de red No diferencia	⊕⊕⊕○ ^a Moderado	Xie 2016(60)
Nilotinib 300 mg cada 12 horas vs Imatinib 400 mg día	OR 1,62 (0,52- 4,49) Estimación de red No diferencia	⊕⊕⊕○ ^a Moderado	Xie 2016(60)
Nilotinib 300 mg cada 12 horas vs Dasatinib 100 mg día	OR 0,76 (0,12-3,94) Estimación de red No diferencia	⊕⊕⊕○ ^a Moderado	Xie 2016(60)
Dasatinib 100 mg día vs Imatinib 400 mg día	OR 2,0 (1.03 - 5) Estimación de red Favorece a Dasatinib	No estimable	Fachi 2018(49)
Nilotinib 300 mg cada 12 horas vs Imatinib 400 mg día	OR 1.48 (0.68, 3.01) Estimación de red No diferencia	⊕⊕⊕○ ^a Moderado	Fachi 2018(49)
Dasatinib 100 mg día vs Nilotinib 300 mg cada 12 horas	OR 0.73 (0.21, 1.87) Estimación de red No diferencia	⊕⊕⊕○ ^a Moderado	Fachi 2018(49)

a. Se baja por imprecisión: El intervalo de confianza de la medida de efecto agrupada no excluye el valor de no asociación

Respuesta Molecular Mayor a 12 meses

Para este desenlace el estudio de Tang et al. 2019 (52) encontró un mejor resultado de dasatinib con respecto a imatinib OR 2.06 (IC95% 1.51, 2.97); la certeza en la evidencia fue alta. Se trata de una estimación de red. Ver tabla 10. Otros estudios que evaluaron este desenlace fueron Chen 2018 (50), Firwana 2016 (51), Fachi



Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la leucemia mieloide crónica con inhibidores de la tirosina quinasa

2018 (49) y Xie 2016 (60) y se presentan los resultados de las distintas comparaciones en la Tabla 11.

Tabla 10. Respuesta Molecular Mayor a los 12 meses NMA Tang 2019

Comparative efficacy and tolerability of front-line treatments for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: an update network meta-analysis⁽⁵²⁾.

(Bayesiano o Frequentista) NMA-SoF table

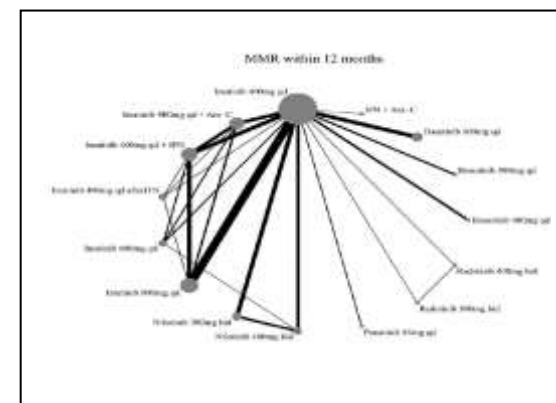
Pacientes o Población: Paciente con nuevo diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica

Intervención: Dasatinib 100 mg día, Nilotinib 300 mg cada 12 horas, Imatinib 400 mg día.

Comparador (referencia): Entre ellos mismos

Desenlace: Respuesta Molecular Mayor a los 12 meses

Escenario(s): (Pacientes con LMC fase crónica ambulatorios y/o hospitalizados)



Geometría de la red*

Total de estudios: 21 ECA Total de participantes: 10.187		Efecto Relativo** (95% I.Cred o I.C.)	Efecto Absoluto anticipado*** (95% I.Cred o I.C.)			Certeza de la Evidencia	Ranking**** (95% I.Cred o I.C.)	Interpretación de Resultados (Posición)
			Referencia	Con Intervención	Diferencia			
	Dasatinib 100 mg día vs Imatinib 400 mg día Evidencia directa; 4 ECA; 1625 participantes;	OR 2.06 (1.51, 2.97) (Estimación de Red) Favorece a Dasatinib	NR	NR	NR	⊕⊕⊕⊕ Alta	62%	6 (1 – 15)
	Dasatinib 100 mg día vs Imatinib 400 mg día Evidencia directa; 4 ECA; 1625 participantes;	OR 1.44 (1.29, 1.60) (Estimación directa)	38 por 100	47 por 100	9 por 100 más (6,2 más a 11,5 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	62%	6 (1 – 15)

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la leucemia mieloide crónica con inhibidores de la tirosina quinasa

		Favorece a Dasatinib						
	Nilotinib 300 mg cada 12 horas vs Imatinib 400 mg día Evidencia directa; 2 ECA; 832 participantes.	OR 3.24 (2.10, 4.95) (Estimación de red) Favorece a Nilotinib	NR	NR	NR	⊕⊕⊕⊕ Alta	79%	3 (1 – 15)
	Nilotinib 300 mg cada 12 horas vs Imatinib 400 mg día Evidencia directa; 2 ECA; 832 participantes.	OR 1.24 (1.08, 1.42) (Estimación directa) Favorece a Nilotinib	28 por 100	32,7 por 100	4.5 por 100 más (1,6 más a 7,6 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	79%	3 (1 – 15)
	Imatinib 400 mg día vs Dasatinib 100 mg día Evidencia directa; 2 ECA; 832 participantes.	OR 0.48 (0.34, 0.66) (Estimación de red) Favorece a Dasatinib	NR	NR	NR	⊕⊕⊕⊕ Alta	21%	12 (1 – 14)
	Imatinib 400 mg día vs Dasatinib 100 mg día Evidencia directa; 2 ECA; 832 participantes.	OR 0.69 (0.77, 0.62) (Estimación directa) Favorece a Dasatinib	30 por 100	38 por 100	8 por 100	⊕⊕⊕⊕ Alta	21%	12 (1 – 14)
	Dasatinib 100 mg día vs Nilotinib 300 mg cada 12 horas Evidencia directa; 2 ECA; 832 participantes.	OR 0.70 (0.42, 1.21) (Estimación de red) No diferencia	NR	NR	NR	⊕⊕⊕⊕ Moderada	74%	4 (1 – 14)
	Imatinib 800 mg día vs Imatinib 400 mg día Evidencia directa; 6 ECA; 2546 participantes.	OR 1.96 (1.49, 2.48) (Estimación de red) Favorece a Imatinib	NR	NR	NR	⊕⊕⊕⊕ Alta	68%	5 (1 – 14)
	Imatinib 800 mg día vs Imatinib 400 mg día Evidencia directa; 6 ECA; 2546 participantes.	OR 1.82 (1.39, 2.38) (Estimación directa) Favorece a Imatinib	58 por 100	69 por 100	10.8 por 100 más (4,5 más a 16,5 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	68%	5 (1 – 14)

NMA-SoF definiciones de la tabla

* Líneas solidas reportan comparaciones directas

** Metaanálisis en red que reporta (OR, RR, etc.).

*** Efecto absolute anticipado, que compara dos riesgos calculando la diferencia entre el riesgo del grupo de intervención y el grupo de control.

**** Informar si se usó Rankings, SUCRA o P.score, y como interpretarlos

GRADE Working Group grados o Certeza de la evidencia

Alta calidad: Hay confianza que el verdadero efecto está cerca al estimador del efecto.

Moderada calidad: Hay moderada confianza en el estimador del efecto. El verdadero estimador del efecto probablemente está cerca al estimador presentado, pero hay la posibilidad que haya una variabilidad importante.

Baja Calidad: La confianza en el estimador del efecto es limitada. El verdadero valor del estimador del efecto posiblemente sea diferente al estimador del efecto presente en la evidencia.

Muy baja calidad: Hay poca confianza en el estimador del efecto, es muy posible que nueva evidencia modifique el estimador del efecto.

Pies de página explicando las calificaciones

a. Se baja por imprecisión: El intervalo de confianza de la medida de efecto agrupada no excluye el valor de no asociación

Tabla 11. Respuesta Molecular Mayor a 12 meses

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
Dasatinib 100 mg día vs Imatinib 400 mg día	OR 2,0 (1,7-2,5) Estimación de red Favorece a dasatinib	⊕⊕⊕⊕ Alta	Chen 2018(50)
Nilotinib 300 mg cada 12 horas vs Imatinib 400 mg día	OR 2,8 (2,1-3,8) Estimación de red Favorece a nilotinib	⊕⊕⊕⊕ Alta	Chen 2018(50)
Dasatinib 100 mg día vs Nilotinib 300 mg cada 12 horas	OR 0,73 (0,51-1,0) Estimación de red No diferencia	⊕⊕⊕○a Moderada	Chen 2018(50)
Dasatinib 100 mg día vs Imatinib 400 mg día	OR 2,15 (1,25-3,62) Estimación directa Favorece a dasatinib	⊕⊕⊕⊕ Alta	Xie 2016(60)
Nilotinib 300 mg cada 12 horas vs Imatinib 400 mg día	OR 2,79 (1,84-4,24) Favorece a nilotinib	⊕⊕⊕⊕ Alta	Xie 2016(60)
Nilotinib 300 mg BID vs Dasatinib 100 mg día	OR 1,29 (0,67-2,57) Estimación de red No diferencia	⊕⊕⊕○a Moderada	Xie 2016(60)
Imatinib 400 mg día vs Dasatinib 100 mg día	OR 0,49 (0,29-0,84) Estimación de red Favorece a dasatinib	⊕⊕⊕⊕ Alta	Fachi 2018(49)
Imatinib 800 mg día vs Dasatinib 100 mg día	OR 0,84 (0,43-1,57) Estimación de red No diferencia	⊕⊕⊕○a Moderada	Fachi 2018(49)
Imatinib 800 mg día vs Imatinib 400 mg día	OR 1,72 (1,14-2,46) Estimación de red Favorece a imatinib	⊕⊕⊕⊕ Alta	Fachi 2018(49)
Dasatinib 100 mg día vs Imatinib 400 mg día	RR 1,57 (1,30-1,89) Estimación directa Favorece a dasatinib	⊕⊕⊕⊕ Alta	Firwana, 2016(51)
Nilotinib 300 mg cada 12 horas vs Imatinib 400 mg día	RR 2,20 (1,63-2,96) Estimación directa Favorece a Nilotinib	⊕⊕⊕⊕ Alta	Firwana, 2016(51)
Dasatinib 100 mg día vs Imatinib 400 mg día	RR 1.64 (1.30–2.08) Estimación directa	⊕⊕⊕⊕ Alta	Hoffman 2017

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
	Favorece a dasatinib		
Nilotinib 300 mg cada 12 horas vs Imatinib 400 mg día	RR 2.00 (1.55–2.58) Estimación directa Favorece a Nilotinib	⊕⊕⊕⊕ Alta	Hoffman 2017(62)

a. Se baja por imprecisión: El intervalo de confianza de la medida de efecto agrupada no excluye el valor de no asociación

Respuesta Molecular Mayor a los 24 meses

Para este desenlace el estudio de Firwana 2016 (51) encontró diferencias en el efecto entre dasatinib vs imatinib y entre nilotinib vs imatinib de acuerdo con las estimaciones de comparaciones directas; con un nivel de certeza alto como se muestra en la tabla 12. En el estudio de Xie 2016 (60) no se encontraron diferencias.

Tabla 12. Respuesta Molecular Mayor a 24 meses

Intervención	Estimación de la medida de efecto	Certeza de la evidencia	Estudio
Dasatinib 100 mg día vs Imatinib 400 mg día	RR 1,38 (1,18-1,62) Estimación directa Favorece a dasatinib	⊕⊕⊕⊕ Alta	Firwana, 2016(51)
Nilotinib 300 mg cada 12 horas vs Imatinib 400 mg día	RR 2,84 (2,12-3,82) Estimación directa Favorece a dasatinib	⊕⊕⊕⊕ Alta	Firwana, 2016(51)
Dasatinib 100 mg día vs Imatinib 400 mg día	OR 2,05 (0,24-17,54) Estimación de red No diferencia	⊕⊕○○ ^b Baja	Xie 2016(60)
Nilotinib 300 mg cada 12 horas vs Imatinib 400 mg día	OR 2,58 (0,70-8,77) Estimación de red No diferencia	⊕⊕⊕○ ^a Moderada	Xie 2016(60)
Nilotinib 300 mg cada 12 horas vs Dasatinib 100 mg día	OR 1,26 (0,10-15,30) Estimación de red No diferencia	⊕⊕○○ ^a Baja	Xie 2016(60)

a. Se baja por imprecisión: El intervalo de confianza de la medida de efecto agrupada no excluye el valor de no asociación

Supervivencia global a 12 meses

Para este desenlace, el estudio de Douchfils et al. 2016 no encontró diferencias en el efecto entre dasatinib, nilotinib e imatinib de acuerdo con las estimaciones de red; con un nivel de certeza moderado como se muestra en la tabla 13.

Tabla 13. Supervivencia global a 12 meses

Intervención	Estimación de la medida de efecto	Certeza de la evidencia	Estudio
Dasatinib 100 mg día vs Imatinib 400 mg día	OR 0.42 (0.14-1.31) Estimación directa No diferencia	⊕⊕⊕○ ^a Moderada	Douxflis, 2016(59)
Nilotinib 300 mg cada 12 horas vs Imatinib 400 mg día	OR 1.51 (0.38-5.99) Estimación directa No diferencia	⊕⊕⊕○ ^a Moderada	Douxflis, 2016(59)

a. Se baja por imprecisión: El intervalo de confianza de la medida de efecto agrupada no excluye el valor de no asociación

Supervivencia global a 5 años

Para este desenlace el estudio de Chen et al 2018 (50) no encontró diferencias en el efecto entre dasatinib, nilotinib e imatinib de acuerdo con las estimaciones de red; con un nivel de certeza moderado como se muestra en la tabla 14. En otros estudios como los de Firwana 2016(51) y Xie 2016 (60) tampoco se encontraron diferencias, ver tabla 15.

Tabla 14. Supervivencia global a 5 años NMA Chen 2018

First-line treatment strategies for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: A network meta-analysis (50).

(Bayesiano o Frequentista) NMA-SoF table

Pacientes o Población: Paciente con nuevo diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica

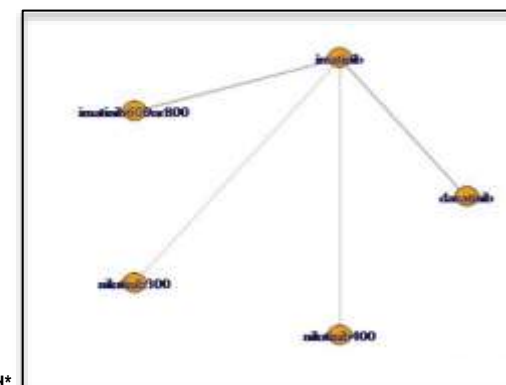
Intervención: Dasatinib 100 mg día, Nilotinib 300 mg cada 12 horas, Imatinib 400 mg día.

Comparador (referencia): Entre ellos mismos

Desenlace: Supervivencia global a los 5 años

Escenario(s): (Pacientes con LMC fase crónica ambulatorios y/o hospitalizados)

Geometría de la red*



Total de estudios: 14 ECA Total de participantes: 5630		Efecto Relativo** (95% I.Cred o I.C.)	Efecto Absoluto anticipado*** (95% I.Cred o I.C.)			Certeza de la Evidencia	Ranking**** (95% I.Cred o I.C)	Interpretación de Resultados (Posición)
			Referencia	Con Intervención	Diferencia			
Dasatinib 100 mg día vs Imatinib 400 mg día Evidencia directa; 5 ECA; 1972 participantes;		HR 1,1 (0,61-1,9) (Estimación de red) No diferencia	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○a Moderada	NR	5 (1 – 7)
Nilotinib 300 mg cada 12 horas vs Imatinib 400 mg día Evidencia directa; 5 ECA; 1972 participantes.		HR 0,80 (0,43-1,5) (Estimación de red) No diferencia	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○a Moderada	NR	2 (1 – 7)

100

NMA-SoF definiciones de la tabla * Líneas solidas reportan comparaciones directas ** Metaanálisis en red que reporta (OR, RR, etc.). *** Efecto absolute anticipado, que compara dos riesgos calculando la diferencia entre el riesgo del grupo de intervención y el grupo de control. **** Informar si se usó Rankings, SUCRA o P.score, y como interpretarlos									
GRADE Working Group grados o Certeza de la evidencia Alta calidad: Hay confianza que el verdadero efecto está cerca al estimador del efecto. Moderada calidad: Hay moderada confianza en el estimador del efecto. El verdadero estimador del efecto probablemente está cerca al estimador presentado, pero hay la posibilidad que haya una variabilidad importante. Baja Calidad: La confianza en el estimador del efecto es limitada. El verdadero valor del estimador del efecto posiblemente sea diferente al estimador del efecto presente en la evidencia. Muy baja calidad: Hay poca confianza en el estimador del efecto, es muy posible que nueva evidencia modifique el estimador del efecto.									
Pies de página explicando las calificaciones a. Se baja por imprecisión: El intervalo de confianza de la medida de efecto agrupada no excluye el valor de no asociación									

Tabla 15. Supervivencia global a 5 años

Intervención	Estimación de la medida de efecto	Certeza de la evidencia	Estudio
Dasatinib 100 mg día vs Imatinib 400 mg día	Diferencia de medias 0,13 (-0,46-0,73) Estimación de red No diferencia	⊕⊕⊕○ ^a Moderada	Firwana, 2016(51)
Nilotinib 300 mg cada 12 horas vs Imatinib 400 mg día	Diferencia de medias 0,33 (-0,32-1,00) Estimación de red No diferencia	⊕⊕⊕○ ^a Moderada	Firwana, 2016(51)
Dasatinib 100 mg día vs Imatinib 400 mg día ¹	OR 1,01 (0,03-29,14) Estimación de red No diferencia	⊕⊕○○○ ^a Baja	Xie 2016(60)
Nilotinib 300 mg cada 12 horas vs Imatinib 400 mg día ²	OR 2,11 (0,25-14,15) Estimación de red No diferencia	⊕⊕○○○ ^a Baja	Xie 2016(60)

a. Se baja por imprecisión: El intervalo de confianza de la medida de efecto agrupada no excluye el valor de no asociación

Supervivencia libre de progresión

El estudio de Chen et al 2018 (50) y Firwana 2016 (51) no encontró diferencias en el efecto entre dasatinib, nilotinib e imatinib para este desenlace. Ver tabla 16 y 17.

¹ Para esta comparación se evaluó supervivencia global a 2 años

² Para esta comparación se evaluó supervivencia global a 2 años

Tabla 16. Supervivencia Libre de Progresión a 5 años, NMA Chen 2018

First-line treatment strategies for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: A network meta-analysis(50).

(Bayesiano o Frequentista) NMA-SoF table

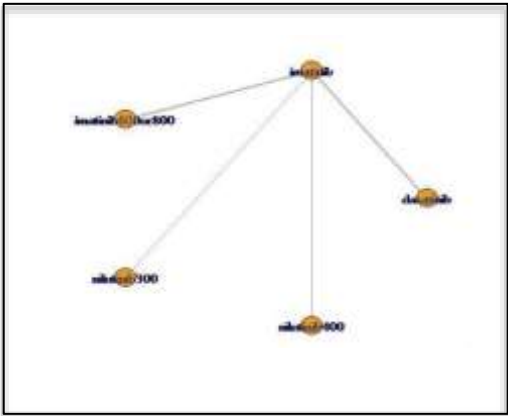
Pacientes o Población: Paciente con nuevo diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica

Intervención: Dasatinib 100 mg día, Nilotinib 300 mg cada 12 horas, Imatinib 400 mg día.

Comparador (referencia): Entre ellos mismos

Desenlace: Supervivencia libre de progresión a 5 años

Escenario(s): (Pacientes con LMC fase crónica ambulatorios y/o hospitalizados)



Geometría de la red*

Total de estudios: 21 ECA Total de participantes: 10.187		Efecto Relativo** (95% I.Cred o I.C.)	Efecto Absoluto anticipado*** (95% I.Cred o I.C.)			Certeza de la Evidencia	Ranking**** (95% I.Cred o I.C)	Interpretación de Resultados (Posición)
			Referencia	Con Intervención	Diferencia			
▮	Dasatinib 100 mg día vs Imatinib 400 mg día Evidencia directa; 5 ECA; 1972 participantes;	HR 1,0 (0,68-1,5) (Estimación directa) No diferencia	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ ^a Moderada	NR	5 (1 – 7)
▮	Nilotinib 300 mg cada 12 horas vs Imatinib 400 mg día Evidencia directa; 5 ECA; 1972 participantes.	HR 0,57 (0,24-1,4) (Estimación directa)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ ^a Moderada	NR	2 (1 – 7)

NMA-SoF definiciones de la tabla

* Líneas solidas reportan comparaciones directas
** Metaanálisis en red que reporta (OR, RR, etc.).
*** Efecto absolute anticipado, que compara dos riesgos calculando la diferencia entre el riesgo del grupo de intervención y el grupo de control.
**** Informar si se usó Rankings, SUCRA o P.score, y como interpretarlos

GRADE Working Group grados o Certeza de la evidencia

Alta calidad: Hay confianza que el verdadero efecto está cerca al estimador del efecto.

Moderada calidad: Hay moderada confianza en el estimador del efecto. El verdadero estimador del efecto probablemente está cerca al estimador presentado, pero hay la posibilidad que haya una variabilidad importante.

Baja Calidad: La confianza en el estimador del efecto es limitada. El verdadero valor del estimador del efecto posiblemente sea diferente al estimador del efecto presente en la evidencia.

Muy baja calidad: Hay poca confianza en el estimador del efecto, es muy posible que nueva evidencia modifique el estimador del efecto.

Pies de página explicando las calificaciones

- a. Se baja por imprecisión: El intervalo de confianza de la medida de efecto agrupada no excluye el valor de no asociación

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la leucemia mieloide crónica con inhibidores de la tirosina quinasa

Tabla 17. Supervivencia libre de progresión a 5 años

Intervención	Estimación de la medida de efecto	Certeza de la evidencia	Estudio
Dasatinib 100 mg día vs Imatinib 400 mg día	Diferencia de medias -0,1 (-0,59-0,39) Estimación de red No diferencia	⊕⊕⊕⊕ ^a Moderada	Firwana, 2016(51)
Nilotinib 300 mg cada 12 horas vs Imatinib 400 mg día	Diferencia de medias 0,8 (0,07-1,57) Estimación de red No diferencia	⊕⊕⊕⊕ ^a Moderada	Firwana, 2016(51)
Nilotinib 300 mg cada 12 horas vs dasatinib 100 mg día	Diferencia de medias 0,20 (-0,69-1,09) Estimación de red No diferencia	⊕⊕⊕⊕ ^a Moderada	Firwana, 2016(51)

a. Se baja por imprecisión: El intervalo de confianza de la medida de efecto agrupada no excluye el valor de no asociación.

Fuente: elaboración propia.

Remisión libre de tratamiento

A nivel de los estudios integrativos seleccionados e incluidos en esta RSL y de los estudios primarios correspondientes a ECA incluidos en esa revisión, no se encontraron medidas de efecto u otros datos que permitieran determinar la efectividad de imatinib, nilotinib y dasatinib comparado entre ellos, para este desenlace. Sin embargo y pese a que estrictamente no se cumplían criterios de elegibilidad, se describe en la tabla 18 los resultados en términos de proporciones alcanzadas por estas moléculas en estudios que fueron de un solo brazo. Ver tabla 18

Tabla 18. Remisión libre de tratamiento

Estudio	Intervención	N	Tiempo de seguimiento	TFR 6 meses	TFR a 2 años	TFR a 5 años
STIM1 (Ettiene 2016)(72)	Imatinib	100	6,5 años	43% (IC95% 33% to 52%)		38% (IC 95% 29% to 47%)
ENESTfreedom (Radich 2021)(73)	Nilotinib	190	5 años			42,60%
DASFREE (Shah 2020)(74)	Dasatinib	84	2 años		46% (IC95% 36, 57)	

Fuente: elaboración propia

4.2.4.2 Evaluación de la efectividad en segunda línea de tratamiento

Para el desenlace de Respuesta citogenética completa (CCyR) el estudio de Kantarjian 2007 (64) compara dasatinib 140 mg (70 mg bid) vs Imatinib 800 mg (400 mg bid) a los 3, 12 y a los 24 meses se describe los resultados en su estudio de 2009. Shah 2008 (66) compara dasatinib 100 mg qd vs dasatinib 50 mg bid vs dasatinib 140 mg qd vs dasatinib 70 mg bid a los 12 meses con una mediana de seguimiento de ocho meses con intervalo de 1 a 15 meses. Los resultados son presentados como proporción de pacientes que alcanzan CCyR en los tiempos señalados, y sólo Kantarjian compara mediante una diferencia de tratamientos y establece significancia estadística que se presenta a favor de dasatinib.

Tabla 19. Respuesta Citogenética Completa a 3 meses en 2a. línea de tratamiento

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
Dasatinib 140 mg (70 mg bid) vs Imatinib 800 mg día (400 mg bid)	Diferencia de tratamiento 14% (IC95% 0.6% a 24.8%)	⊕⊕○○ Certeza Baja ^a	Kantarjian 2007(64)

a. Se evalúa como riesgo de sesgo poco claro mediante el instrumento RoB2 y no se estimó una medida de efecto de riesgo

Tabla 20. Respuesta Citogenética Completa a 12 meses en 2ª. línea de tratamiento

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
Dasatinib 140 mg (70 mg bid) vs Imatinib 800 mg (400 mg bid)	Diferencia de tratamiento 23% (IC95% 7.7% to 36.5%)	⊕⊕○○ Certeza Baja ^a	Kantarjian 2007(64)

a. Se evalúa como riesgo de sesgo poco claro mediante el instrumento RoB2 y no se estimó una medida de efecto de riesgo

Tabla 21. Respuesta Citogenética Completa entre 1 y 15 meses en 2ª. línea de tratamiento

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
Dasatinib 100 mg qd vs Dasatinib 50 mg bid vs Dasatinib 140 mg qd vs Dasatinib 70 mg bid	41% vs 42% vs 44% vs 45%	⊕⊕○○ Certeza Baja ^a	Shah 2008(66)

a. Se evaluó con riesgo de sesgo poco claro con el instrumento RoB2, no se estima una medida de efecto de riesgo y se realiza una comparación entre 4 dosis del mismo medicamento sin establecer un control definido.

Tabla 22. Respuesta Citogenética Completa a 24 meses en 2ª. línea de tratamiento

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
Dasatinib 140 mg (70 mg bid) vs Imatinib 800 mg (400 mg bid)	44% vs 18%	⊕⊕○○ Certeza Baja ^a	Kantarjian 2009

a. Se evalúa como riesgo de sesgo poco claro mediante el instrumento RoB2 y no se estimó una medida de efecto de riesgo

Frente a la Respuesta Molecular Mayor (MMR) se comparan por Kantarjian 2009 (65), dasatinib 140 mg (70 mg bid) vs imatinib 800 mg (400 mg bid) a los 24 meses con diferencia a favor de dasatinib nuevamente. Shah en 2010 (67) compara diferentes dosis de dasatinib: dasatinib 100 mg qd vs dasatinib 50 mg bid vs dasatinib 140 mg qd vs dasatinib 70 mg bid a los 24 meses, pero sólo presenta la proporción de cada brazo, al igual que en la comparación de Lee 2018 (70) con nilotinib 400 mg bid vs imatinib 400 mg bid vs imatinib 400 mg qd a los 12 y 36 meses.

Tabla 23. Respuesta Molecular Mayor a 12 meses en 2ª. línea de tratamiento

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
Nilotinib 800 mg vs Imatinib 800 mg (400 mg bid) vs Imatinib 400 mg	36% vs 28% vs 33%	⊕⊕○○ Certeza Baja ^a	Lee 2018(70)

a. Se evalúa como riesgo de sesgo poco claro mediante el instrumento RoB2, no se estimó una medida de efecto de riesgo y se realiza una triple comparación entre un medicamento contra otro medicamento en dos dosis diferentes sin establecer un control.

Tabla 24. Respuesta Molecular Mayor a 24 meses en 2ª. línea de tratamiento

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
Dasatinib 140 mg (70 mg bid) vs Imatinib 800 mg (400 mg bid)	29% vs 12%	⊕⊕○○ Certeza Baja ^a	Kantarjian 2009(65)
Dasatinib 100 mg qd vs Dasatinib 50 mg bid vs Dasatinib 140 mg qd vs Dasatinib 70 mg bid	37% vs 38% vs 38% vs 38%	⊕⊕○○ Certeza Baja ^b	Shah 2010(67)

a. Se evalúa como riesgo de sesgo poco claro mediante el instrumento RoB2 y no se estimó una medida de efecto de riesgo.

b. Se evaluó con riesgo de sesgo poco claro con el instrumento RoB2, no se estima una medida de efecto de riesgo y se realiza una comparación entre 4 dosis del mismo medicamento sin establecer un control definido.

Tabla 25. Respuesta Molecular Mayor a 36 meses en 2ª. línea de tratamiento

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
Nilotinib 800 mg vs Imatinib 800 mg (400 mg bid) vs Imatinib 400 mg	75% vs 36% vs 52%	⊕⊕○○ Certeza Baja ^a	Lee 2018(70)

a. Se evalúa como riesgo de sesgo poco claro mediante el instrumento RoB2, no se estimó una medida de efecto de riesgo y se realiza una triple comparación entre un medicamento contra otro medicamento en dos dosis diferentes sin establecer un control.

Para la Supervivencia libre de progresión (PFS), Kantarjian 2009 (65) al comparar dasatinib 140 mg (70 mg bid) vs Imatinib 800 mg (400 mg bid) a los 24 meses, advierte una proporción del 86% vs 65% respectivamente, con significancia

estadística a favor de dasatinib. De igual manera, Shah en 2014 (68) en su comparación de dasatinib 100 mg qd vs dasatinib 50 mg bid vs dasatinib 140 mg qd vs dasatinib 70 mg bid a los 24 meses, 5 años y 6 años para la PFS, presenta el comportamiento de las proporciones sin describir medidas comparativas.

Tabla 26. Supervivencia libre de progresión a 24 meses en 2ª. línea de tratamiento

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
Dasatinib 140 mg (70 mg bid) vs Imatinib 800 mg (400 mg bid)	86%, vs 65%	⊕⊕○○ Certeza Baja ^a	Kantarjian 2009(65)
Dasatinib 100 mg qd vs Dasatinib 50 mg bid vs Dasatinib 140 mg qd vs Dasatinib 70 mg bid	80% (72,5-86,5) vs 76% (67,9-82,2) vs 75% (67,0-82,2) vs 76% (68,0-83,1)	⊕⊕○○ Certeza Baja ^b	Shah 2010(67)

a. Se evaluó como riesgo de sesgo poco claro mediante el instrumento RoB2 y no se estimó una medida de efecto de riesgo.

b. Se evaluó con riesgo de sesgo poco claro con el instrumento RoB2, no se estima una medida de efecto de riesgo y se realiza una comparación entre 4 dosis del mismo medicamento sin establecer un control definido.

Tabla 27. Supervivencia libre de progresión a 5 años en 2ª. línea de tratamiento

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
Dasatinib 100 mg qd vs Dasatinib 50 mg bid vs Dasatinib 140 mg qd vs Dasatinib 70 mg bid	52% vs 58% vs 44% vs 52%	⊕⊕○○ Certeza Baja ^a	Shah 2014(68)

a. Se evaluó con riesgo de sesgo poco claro con el instrumento RoB2, no se estima una medida de efecto de riesgo y se realiza una comparación entre 4 dosis del mismo medicamento sin establecer un control definido.

Tabla 28. Supervivencia libre de progresión a 6 años en 2ª. línea de tratamiento.

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
Dasatinib 100 mg qd vs Dasatinib 50 mg bid vs Dasatinib 140 mg qd vs Dasatinib 70 mg bid	49% vs 51% vs 40% vs 47%	⊕⊕○○ Certeza Baja ^a	Shah 2014(68)

a. Se evaluó con riesgo de sesgo poco claro con el instrumento RoB2, no se estima una medida de efecto de riesgo y se realiza una comparación entre 4 dosis del mismo medicamento sin establecer un control definido.

Respecto a la **Supervivencia Global**, Shah en 2016 (69) con su estudio a 7 años de seguimiento del ECA CA 180-034, presenta resultados muy similares entre las diferentes dosis de dasatinib comparadas con proporciones entre 65% (dasatinib 100 mg qd) y 73% (dasatinib 140 mg qd). Para los 24 meses en Shah 2010 (67) y

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la leucemia mieloide crónica con inhibidores de la tirosina quinasa

los 5 años con Shah 2014 (68), se observan proporciones de supervivencia general de igual manera muy similares entre los grupos.

Tabla 29. Supervivencia global a 24 meses en 2ª. línea de tratamiento

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
Dasatinib 100 mg qd vs Dasatinib 50 mg bid vs Dasatinib 140 mg qd vs Dasatinib 70 mg bid	91% (86,1-95,5) vs 90% (85,6-95,0) vs 94% (89,7-97,4) vs 88% (82,1-92,8)	⊕⊕○○ Certeza Baja ^a	Shah 2010(67)

a. Se evaluó con riesgo de sesgo poco claro con el instrumento RoB2, no se estima una medida de efecto de riesgo y se realiza una comparación entre 4 dosis del mismo medicamento sin establecer un control definido.

Tabla 30. Supervivencia global a 5 años en 2ª. línea de tratamiento

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
Dasatinib 100 mg qd vs Dasatinib 50 mg bid vs Dasatinib 140 mg qd vs Dasatinib 70 mg bid	77% vs 76% vs 80% vs 82%	⊕⊕○○ Certeza Baja ^a	Shah 2014(68)

Tabla 31. Supervivencia global a 7 años en 2ª. línea de tratamiento

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
Dasatinib 100 mg qd vs Dasatinib 50 mg bid vs Dasatinib 140 mg qd vs Dasatinib 70 mg bid	65% vs 70% vs 73% vs 68%	⊕⊕○○ Certeza Baja ^a	Shah 2016(69)

a. Se evaluó con riesgo de sesgo poco claro con el instrumento RoB2, no se estima una medida de efecto de riesgo y se realiza una comparación entre 4 dosis del mismo medicamento sin establecer un control definido.

Finalmente, frente al desenlace de **Respuesta Hematológica completa (CHR)** entre dasatinib 140 mg (70 mg bid) vs imatinib 800 mg (400 mg bid) de Kantarjian 2009 (65), se señalan diferencias significativas a favor de dasatinib. Y en la comparación realizada por Shah en 2008 (66) entre dasatinib 100 mg qd vs dasatinib 50 mg bid vs dasatinib 140 mg qd vs dasatinib 70 mg bid a los 12 meses (mediana de seguimiento de ocho meses con intervalo de 1 a 15 meses), se encontraron proporciones de CHR muy similares, aunque se advierte que no presentan medidas de comparación.

Tabla 32. Respuesta hematológica completa en el primer año en 2ª. línea de tratamiento

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
Dasatinib 140 mg (70 mg bid) vs Imatinib 800 mg (400 mg bid)	94% (IC95% 86.2 - 97.2) vs 82% (IC95% 68 - 91.2)	⊕⊕○○ Certeza Baja ^a	Kantarjian 2009(65)
Dasatinib 100 mg qd vs Dasatinib 50 mg bid vs Dasatinib 140 mg qd vs Dasatinib 70 mg bid	90% (IC95% 84.2 - 94.0) vs 92% (IC95% 86.4 - 95.4) Vs 86% (IC95% 79.4 - 90.6) vs 87% (IC95% 80.8 - 91.6)	⊕⊕○○ Certeza Baja ^a	Shah 2008(66)

a. Se evalúa como riesgo de sesgo poco claro mediante el instrumento RoB2 y no se estimó una medida de efecto de riesgo.
b. Se evaluó con riesgo de sesgo poco claro con el instrumento RoB2, no se estima una medida de efecto de riesgo y se realiza una comparación entre 4 dosis del mismo medicamento sin establecer un control definido.

4.2.5 Evaluación de la seguridad

La evaluación de la seguridad responde a la pregunta de investigación ¿Cuál es la seguridad de los inhibidores de la tirosina quinasa como tratamiento para la leucemia mieloide crónica en pacientes mayores de 18 años?

Se presentan a continuación los eventos adversos secundarios al consumo de ITK de la siguiente manera: discontinuación por evento adverso relacionado, eventos adversos grado 3-4 o también conocidos como eventos adversos serios, eventos hematológicos grado 3-4 (anemia, leucopenia y trombocitopenia), eventos arteriales y vasculares oclusivos y derrame pleural.

Tang et al. 2019 (52) en un metanálisis en red presenta los OR y los valores SUCRA para la discontinuación del tratamiento con ITK por eventos adversos relacionados con la medicación, encontrando en las comparaciones indirectas que imatinib a dosis de 400 mg día fue más seguro que dasatinib 100 mg día, bosutinib 500 mg día y ponatinib 45 mg día, siendo frente a este último en donde la estimación indirecta también favorece al imatinib (Tabla 28). El ranking SUCRA posicionó al imatinib 400 mg día como la opción más segura frente a este desenlace, seguido de nilotinib 600 mg día, dasatinib 100 mg día, y finalmente, bosutinib 500 mg día y ponatinib 45 mg día, en su orden.

Para los eventos adversos serios (Tabla 29), los metanálisis en red de Tang 2019 (52) y Chen 2018 (50) presentan resultados similares respecto a las comparaciones dasatinib 100 mg día vs imatinib 400 mg día y bosutinib 500 mg día vs imatinib 400 mg día a favor de este último. De igual manera, la estimación indirecta del estudio de Chen 2018 (50) fue favorable para nilotinib 600 mg día en su comparación contra bosutinib 500 mg día. El ranking SUCRA ubica nuevamente a imatinib 400 mg día como el ITK más seguro frente a este desenlace, en 2º lugar se ubica el nilotinib 600 mg día, seguido del bosutinib 500 mg día, y en última posición el dasatinib 100 mg día.

Fachi 2019 (48) en su metanálisis en red, compara los eventos adversos hematológicos grado 3-4 (anemia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia). En leucopenia (Tabla 31), nilotinib presentó favorabilidad frente a imatinib en la estimación indirecta con OR 0.36 (0.12-0.95) y para la trombocitopenia (Tabla 33), se mostró el imatinib favorable frente al dasatinib OR 0.35 (0.13, 0.84).

Haguet 2020 (56) presenta una revisión sistemática y metanálisis evaluando los eventos arteriales oclusivos en los ITK usados en primera línea para LMC (Tabla 34), evidenciando un comportamiento favorable a imatinib 400 mg día comparado con nilotinib 600 mg día (OR 3,89 e IC 95% de 2.47 a 6.11) y dasatinib 100 mg día (OR 2,68 con IC95% 1.72 a 4.17).

Por otra parte, Douxflis 2016 (59), evalúa de manera integral los eventos vasculares oclusivos (Tabla 35) con resultados similares a los observados por Haguet (56), en donde el imatinib 400 mg día se presenta más seguro frente a este desenlace en comparación con dasatinib 100 mg día (OR 3.86 con IC95% entre 1.33 y 11.18),

nilotinib 600 mg día (OR 3.42 IC9% de 2.07-5.63) y ponatinib con OR 3.47 (1.23-9.78).

El desenlace de derrame pleural ha generado inquietud clínica especialmente con dasatinib. El estudio de Cortes 2016 (75) que describe a 5 años los resultados del ECA DASISION, reportó un mayor riesgo de derrame pleural que llevaba a discontinuación del tratamiento dasatinib 100 mg día, con un OR de 15.86 IC95% entre 2,08 y 121,02 (tabla 36). Adicionalmente, el estudio de Radich 2012 (73), que también compara dasatinib 100 mg vs imatinib 400 mg, revisa el comportamiento del derrame pleural en todos los grados, identificando para dasatinib 21 casos en 122 pacientes (17,2%) y en imatinib 2 casos de 123 (1,6%). Por su parte Hocchaus 2016 (76) en el estudio ENESTnd, frente al mismo desenlace reportó 5 eventos con nilotinib en 259 pacientes observados (1,8%) y 3 de 260 con imatinib (1,6%); y finalmente Gambacorti 2014 (77) en el estudio BELA, reportaron porcentajes de derrame pleural en todos los grados para bosutinib 500 mg vs imatinib 400 mg, de 4% y < 1% respectivamente con diferencia estadísticamente significativa (p 0,006).

Tabla 33. Discontinuación por EA relacionado.

Comparative efficacy and tolerability of front-line treatments for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: an update network meta-analysis (Tang 2019)(52).

(Bayesiano o Frequentista) NMA-SoF table

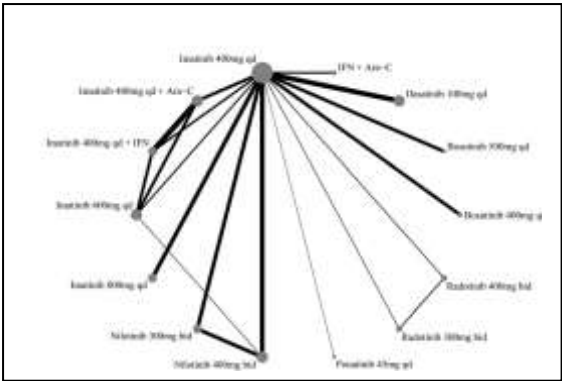
Pacientes o Población: Adultos mayores de 18 años con Leucemia Mieloide Crónica

Intervención: Inhibidores de la Tirosina Quinasa (ITK)

Comparador (referencia): Inhibidores de la Tirosina Quinasa (ITK)

Desenlace: Discontinuación por eventos adversos relacionados; 12 meses.

Escenario(s): Pacientes en fase crónica



Geometría de la red*

Intervención/Comparador		Efecto Relativo** (95% I.Cred o I.C.)	Efecto Absoluto anticipado*** (95% I.Cred o I.C.)			Certeza de la Evidencia	Ranking**** (95% I.Cred o I.C)	Interpretación de Resultados (Posición)
			Referencia	Con Intervención	Diferencia			
1	Nilotinib 600 mg día / Imatinib 400 mg día Evidencia directa; 2 ECA; 832 participantes	OR 0.96 (0.57, 1.63)	7,5 por 100	7,2 por 100	0,3 por 100 menos	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	23%	2
2	Dasatinib 100 mg día / Imatinib 400 mg día Evidencia directa; 4 ECA; 1625 participantes	OR 1.48 (1.11, 1.98)	11,7 por 100	16,2 por 100	4,5 por 100 más Favorece a imatinib	⊕⊕⊕○ Moderada ^b	31%	3

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la leucemia mieloide crónica con inhibidores de la tirosina quinasa

3	Bosutinib 500 mg día / Imatinib 400 mg día Evidencia directa; 1 ECA; 536 participantes	OR 4.11 (2.34, 7.19)	7,1% por 100	24,0 por 100	16,9 por 100 más Favorece a imatinib	⊕⊕⊕⊕ Alta	72%	4
4	Ponatinib 45 mg día / Imatinib 400 mg día Evidencia directa; 1 ECA; 307 participantes	OR 7.50 (1.67, 33.60)	1,3 por 100	9,0 por 100	7,7 por 100 más Favorece a imatinib	⊕⊕⊕○ Moderado ^c	84%	5
5	Imatinib 400 mg día / Dasatinib 100 mg día Evidencia directa; 4 ECA; 1625	OR 0.67 (0.90, 0.50)	16,2 por 100	11,7 por 100	4,5 por 100 menos Favorece a imatinib	⊕⊕⊕○ Moderada ^b	16%	1
6	Dasatinib 100 mg / Nilotinib 600 mg Evidencia indirecta	OR 1.11 (0.29, 3.55)				⊕⊕⊕○ Moderada ^d		
7	Bosutinib 500 mg día / Nilotinib 600 mg Evidencia indirecta	OR 3.34 (0.60-15,91)				⊕⊕⊕○ Moderada ^d		
8	Ponatinib 45 mg día / Nilotinib 600 mg Evidencia indirecta	OR 4.32 (0.54, 48.99)				⊕⊕⊕○ Moderada ^d		
9	Bosutinib 500 mg día / Dasatinib 100 mg día Evidencia indirecta	OR 2.97 (0.71-13,61)				⊕⊕⊕○ Moderada ^d		
10	Ponatinib 45 mg día / Dasatinib 100 mg día Evidencia indirecta	OR 6.29 (0.93-73,09)				⊕⊕⊕○ Moderada ^d		
11	Ponatinib 45 mg día / Bosutinib 500 mg día Evidencia indirecta	OR 2.05 (0.24-30,14)				⊕⊕⊕○ Moderada ^d		

NMA-SoF definiciones de la tabla

* Líneas solidas reportan comparaciones directas



** Metaanálisis en red que reporta (OR, RR, etc.).
*** Efecto absolute anticipado, que compara dos riesgos calculando la diferencia entre el riesgo del grupo de intervención y el grupo de control.
**** Evaluado con SUCRA.
Nota: Se presentan las comparaciones para los medicamentos y dosis utilizadas en el país.

GRADE Working Group grados o Certeza de la evidencia Alta calidad: Hay confianza que el verdadero efecto está cerca al estimador del efecto. Moderada calidad: Hay moderada confianza en el estimador del efecto. El verdadero estimador del efecto probablemente está cerca al estimador presentado, pero hay la posibilidad que haya una variabilidad importante. Baja Calidad: La confianza en el estimador del efecto es limitada. El verdadero valor del estimador del efecto posiblemente sea diferente al estimador del efecto presente en la evidencia. Muy baja calidad: Hay poca confianza en el estimador del efecto, es muy posible que nueva evidencia modifique el estimador del efecto.
Pies de página explicando las calificaciones a. El intervalo de confianza de la medida de efecto agrupada OR incluye al 1,0. b. Aunque el intervalo de confianza de la medida agrupada de efecto OR incluye el 1.0, el criterio de tamaño óptimo de información no se cumple, dado que se requerirían un total de 2.582 participantes en cada brazo del estudio (cálculo realizado con el aplicativo web OpenEpi). c. Aunque el intervalo de confianza de la medida agrupada de efecto OR incluye el 1.0, el criterio de tamaño óptimo de información no se cumple, dado que se requerirían un total de 348 participantes en cada brazo del estudio (cálculo realizado con el aplicativo web OpenEpi). d. Corresponde a la certeza más baja entre las comparaciones directas del bucle.

Tabla 34. Eventos adversos serios grado 3-4

Comparative efficacy and tolerability of front-line treatments for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: an update network meta-analysis (Tang 2019)(52).

(Bayesiano o Frequentista) NMA-SoF table

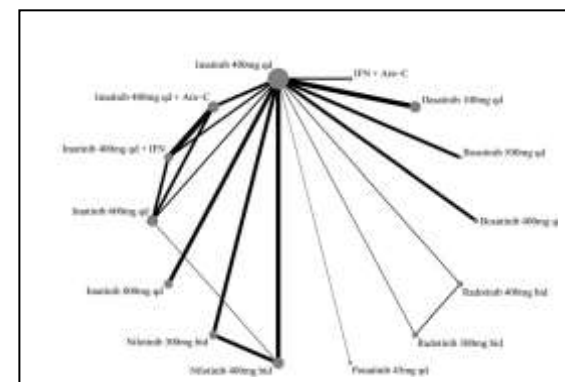
Pacientes o Población: Adultos mayores de 18 años con Leucemia Mieloide Crónica

Intervención: Inhibidores de la Tirosina Quinasa (ITK)

Comparador (referencia): Inhibidores de la Tirosina Quinasa (ITK)

Desenlace: Eventos adversos grado 3 y 4; 12 meses.

Escenario(s): Pacientes en fase crónica



Geometría de la red*

Intervención/Comparador		Efecto Relativo** (95% I.Cred o I.C.)	Efecto Absoluto anticipado*** (95% I.Cred o I.C.)			Certeza de la Evidencia	Ranking**** (95% I.Cred o I.C)	Interpretación de Resultados (Posición)
			Referencia	Con Intervención	Diferencia			
Total de estudios: # ECA								
Total de participantes: #								
Nilotinib 300 mg BID vs Imatinib 400 mg día		OR 1.45 (0.88, 2.40)	22,1 por 100	19,0 por 100	3,1 por 100 más	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	54%	2
Evidencia directa; 2 ECAS; 832 (416/416) participantes								
Dasatinib 100 mg día vs Imatinib 400 mg día		OR 1.54 (1.02, 2.31) Favorece a Imatinib	10,4 por 100	6,5 por 100	3,8 por 100 más	⊕⊕⊕○ Moderada ^b	63%	4
Evidencia directa; 4 ECAS; 1625 (811/814) participantes								

100

	Bosutinib 500mg día vs Imatinib 400 mg día Evidencia directa; 1 ECA; 502 (250/252) participantes	OR 1.92 (1.35, 2.75) Favorece a Imatinib	64,0 por 100	48,0 por 100	16,0 por 100 más	⊕⊕⊕○ Moderado ^c	58%	3
	Imatinib 400 mg día vs Dasatinib 100 mg día Evidencia directa; 4 ECAS; 1625 (811/814) participantes	OR 0.65 (0.98, 0.43) Favorece a Imatinib	6,5 por 100	10,4 por 100	3,8 por 100 menos	⊕⊕⊕○ Moderada ^b	48%	1
	Dasatinib 100 mg día vs Nilotinib 300 mg BID Evidencia indirecta	OR 1.56 (0.02, 117.92)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderada ^d	63%	5
	Bosutinib 500 mg día vs Nilotinib 600 mg Evidencia indirecta	OR 1.35 (0.01-190.56)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderada ^d	58%	3
	Bosutinib 500 mg día vs Dasatinib 100 mg día Evidencia indirecta	OR 0.85 (0.01-63.54)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderada ^b	58%	3

NMA-SoF definiciones de la tabla

* Líneas solidas reportan comparaciones directas

** Metaanálisis en red que reporta (OR, RR, etc.).

*** Efecto absoluto anticipado, que compara dos riesgos calculando la diferencia entre el riesgo del grupo de intervención y el grupo de control.

**** Evaluado con SUCRA.

Nota: Se presentan las comparaciones para los medicamentos y dosis utilizadas en el país.

GRADE Working Group grados o Certeza de la evidencia

Alta calidad: Hay confianza que el verdadero efecto está cerca al estimador del efecto.

Moderada calidad: Hay moderada confianza en el estimador del efecto. El verdadero estimador del efecto probablemente está cerca al estimador presentado, pero hay la posibilidad que haya una variabilidad importante.

Baja Calidad: La confianza en el estimador del efecto es limitada. El verdadero valor del estimador del efecto posiblemente sea diferente al estimador del efecto presente en la evidencia.

Muy baja calidad: Hay poca confianza en el estimador del efecto, es muy posible que nueva evidencia modifique el estimador del efecto.

Pies de página explicando las calificaciones

- El intervalo de confianza de la medida de efecto agrupada OR incluye 1,0.
- Aunque el intervalo de confianza de la medida agrupada de efecto OR incluye el 1,0, el criterio de tamaño óptimo de información no se cumple, dado que se requerirían un total de 2.032 participantes en cada brazo del estudio (cálculo realizado con el aplicativo web OpenEpi).
- Aunque el intervalo de confianza excluye el no efecto, el criterio de tamaño óptimo de información no se cumple, dado que se requerirían un total de 404 participantes en cada brazo del estudio (calculado realizado con el aplicativo web OpenEpi).
- Corresponde a la certeza más baja entre las comparaciones directas del bucle, dado que es una comparación indirecta.

Tabla 35. Eventos adversos serios grado 3-4

First-line treatment strategies for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: a network meta-analysis (Chen 2018)(50).

(Bayesiano o Frequentista) NMA-SoF table

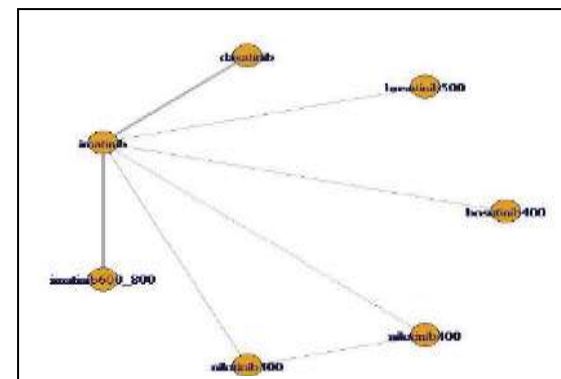
Pacientes o Población: Adultos mayores de 18 años con Leucemia Mieloide Crónica

Intervención: Inhibidores de la Tirosina Quinasa (ITK)

Comparador (referencia): Inhibidores de la Tirosina Quinasa (ITK)

Desenlace: Eventos adversos grado 3 y 4; 12 meses.

Escenario(s): Pacientes en fase crónica



Geometría de la red*

Intervención/Comparador Total de estudios: # ECA Total de participantes: #		Efecto Relativo** (95% I.Cred o I.C.)	Efecto Absoluto anticipado*** (95% I.Cred o I.C.)			Certeza de la Evidencia	Ranking**** (95% I.Cred o I.C)	Interpretación de Resultados (Posición)
			Referencia	Con Intervención	Diferencia			
1	Dasatinib 100 mg día vs Imatinib 400 mg día Evidencia indirecta; 5 ECA; 1660 (828/831) participantes	OR 1,6 (1,2-2,3) Favorece a imatinib	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	RANKING SUCRA 3	
2	Nilotinib 300 mg BID vs Imatinib 400 mg día; 1 ECA; 565 (282/283) participantes.	OR 1,1 (0,76-1,5)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	RANKING SUCRA 2	
3	Bosutinib 500 mg día vs Nilotinib 300 mg BID Evidencia indirecta	OR 1,8 (1,1-3,0) Favorece a nilotinib	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderada ^b	RANKING SUCRA 6	

100

4	Dasatinib 100 mg día vs Nilotinib 300 mg BID Evidencia indirecta	OR 1,5 (0,93-2,5)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderada ^b	RANKING SUCRA 3	
5	Imatinib 400 mg día vs Nilotinib 300 mg BID Evidencia indirecta	OR 0,93 (0,66-1,3)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	RANKING SUCRA 1	

NMA-SoF definiciones de la tabla

* Líneas solidas reportan comparaciones directas

** Metaanálisis en red que reporta (OR, RR, etc.).

*** Efecto absoluto anticipado, que compara dos riesgos calculando la diferencia entre el riesgo del grupo de intervención y el grupo de control.

**** Evaluado con SUCRA.

Nota 1: Se presentan las comparaciones para los medicamentos y dosis utilizadas en el país.

Nota 2: La comparación 5 se presenta con imatinib como intervención con el propósito de presentar su ranking SUCRA.

GRADE Working Group grados o Certeza de la evidencia

Alta calidad: Hay confianza que el verdadero efecto está cerca al estimador del efecto.

Moderada calidad: Hay moderada confianza en el estimador del efecto. El verdadero estimador del efecto probablemente está cerca al estimador presentado, pero hay la posibilidad que haya una variabilidad importante.

Baja Calidad: La confianza en el estimador del efecto es limitada. El verdadero valor del estimador del efecto posiblemente sea diferente al estimador del efecto presente en la evidencia.

Muy baja calidad: Hay poca confianza en el estimador del efecto, es muy posible que nueva evidencia modifique el estimador del efecto.

Pies de página explicando las calificaciones

a. La medida de efecto agrupada corresponde a la estimación indirecta de la red.

b. Corresponde a la certeza más baja entre las comparaciones directas del bucle, dado que es una comparación indirecta.

Tabla 36. Evento aduerto: Anemia grado 3-4.

Haematological adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukaemia: A network meta-analysis (Fachi 2019)(48).

(Bayesiano o Frequentista) NMA-SoF table

Pacientes o Población: Adultos mayores de 18 años con Leucemia Mieloide Crónica

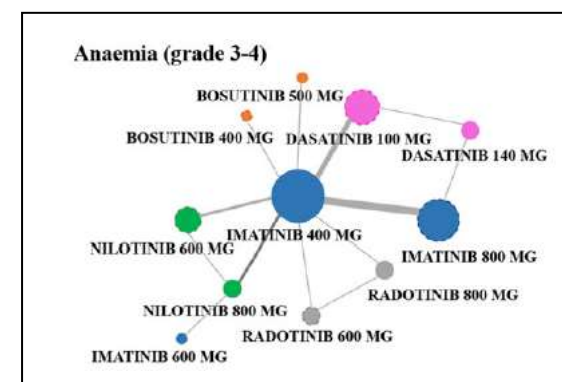
Intervención: Inhibidores de la Tirosina Quinasa (ITK)

Comparador (referencia): Inhibidores de la Tirosina Quinasa (ITK)

Desenlace: Anemia grado 3-4

Escenario(s): Pacientes en fase crónica

Geometría de la red*



Intervención/Comparador		Efecto Relativo** (95% I.Cred o I.C.)	Efecto Absoluto anticipado*** (95% I.Cred o I.C.)			Certeza de la Evidencia	Ranking**** (95% I.Cred o I.C.)	Interpretación de Resultados (Posición)
			Referencia	Con Intervención	Diferencia			
1	Dasatinib 100 mg vs Imatinib 400 mg día Evidencia indirecta	OR 2,22 (0,90-5,88)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	74%	4
2	Nilotinib 600 mg día vs Imatinib 400 mg día Evidencia indirecta	OR 0.60 (0.21, 1.83)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	22%	1

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la leucemia mieloide crónica con inhibidores de la tirosina quinasa

3	Bosutinib 500 mg día vs Imatinib 400 mg día Evidencia indirecta	OR 1,58 (0,38-6,67)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	60%	3
4	Imatinib 400 mg día vs Dasatinib 100 mg Evidencia indirecta	OR 0.45 (0.17, 1.11)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	39%	2
5	Nilotinib 600 mg día vs Dasatinib 100 mg Evidencia indirecta	OR 0.27 (0.06, 1.11)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	22%	1
6	Dasatinib 100 mg vs Bosutinib 500 mg día Evidencia indirecta	OR 1.38 (0.27, 8.14)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	74%	4
7	Nilotinib 600 mg día vs Bosutinib 500 mg día Evidencia indirecta	OR 0.38 (0.07, 2.32)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	22%	1

NMA-SoF definiciones de la tabla

* Líneas solidas reportan comparaciones directas

** Metaanálisis en red que reporta (OR, RR, etc.).

*** Efecto absolute anticipado, que compara dos riesgos calculando la diferencia entre el riesgo del grupo de intervención y el grupo de control.

**** Evaluado con SUCRA.

Nota 1: Se presentan las comparaciones para los medicamentos y dosis utilizadas en el país.

Nota 2: La comparación 4 se presenta con imatinib como intervención con el propósito de presentar su ranking SUCRA.

GRADE Working Group grados o Certeza de la evidencia

Alta calidad: Hay confianza que el verdadero efecto está cerca al estimador del efecto.

Moderada calidad: Hay moderada confianza en el estimador del efecto. El verdadero estimador del efecto probablemente está cerca al estimador presentado, pero hay la posibilidad que haya una variabilidad importante.

Baja Calidad: La confianza en el estimador del efecto es limitada. El verdadero valor del estimador del efecto posiblemente sea diferente al estimador del efecto presente en la evidencia.

Muy baja calidad: Hay poca confianza en el estimador del efecto, es muy posible que nueva evidencia modifique el estimador del efecto.

Pies de página explicando las calificaciones

a. El OR corresponde a la estimación indirecta de la red y el intervalo de confianza de la medida agrupada de efecto incluye el 1,0.

Tabla 37. Evento adverso: Leucopenia grado 3-4

Haematological adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukaemia: A network meta-analysis (Fachi 2019)(48).

(Bayesiano o Frequentista) NMA-SoF table

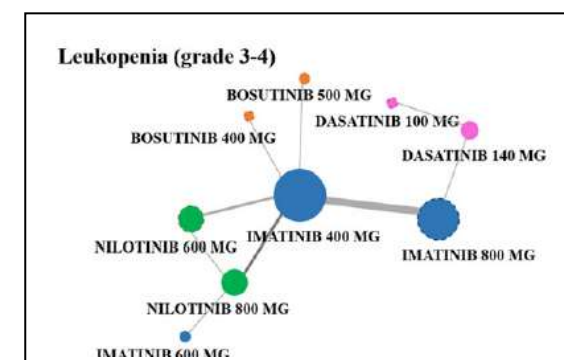
Pacientes o Población: Adultos mayores de 18 años con Leucemia Mieloide Crónica

Intervención: Inhibidores de la Tirosina Quinasa (ITK)

Comparador (referencia): Inhibidores de la Tirosina Quinasa (ITK)

Desenlace: Leucopenia grado 3-4

Escenario(s): Pacientes en fase crónica



Geometría de la red*

Intervención/Comparador Total de estudios: # ECA Total de participantes: #		Efecto Relativo** (95% I.Cred o I.C.)	Efecto Absoluto anticipado*** (95% I.Cred o I.C.)			Certeza de la Evidencia	Ranking**** (95% I.Cred o I.C.)	Interpretación de Resultados (Posición)
			Referencia	Con Intervención	Diferencia			
1	Dasatinib 100 mg día vs Imatinib 400 mg día Evidencia indirecta	OR 2,94 (0,34-33,3)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	84%	4
2	Nilotinib 600 mg día vs Imatinib 400 mg día Evidencia indirecta	OR 0.36 (0.12-0.95) Favorece a nilotinib	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	24%	1
3	Bosutinib 500 mg día vs Imatinib 400 mg día	OR 0,39 (0,08-2,04)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	27%	2

100

	Evidencia indirecta							
4	Imatinib 400 mg día vs Dasatinib 100 mg día	OR 0.34 (0.03, 2.97)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	59%	3
	Evidencia indirecta							
5	Nilotinib 600 mg día vs Dasatinib 100 mg día	OR 0.12 (0.01, 1.25)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	24%	1
	Evidencia indirecta							
6	Dasatinib 100 mg día vs Bosutinib 500 mg día	OR 7.43 (0.46-28.45)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	84%	4
	Evidencia indirecta							
7	Nilotinib 600 mg día vs Bosutinib 500 mg día	OR 0.89 (0.12-5.85)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	24%	1
	Evidencia indirecta							

NMA-SoF definiciones de la tabla

* Líneas solidas reportan comparaciones directas

** Metaanálisis en red que reporta (OR, RR, etc.).

*** Efecto absoluto anticipado, que compara dos riesgos calculando la diferencia entre el riesgo del grupo de intervención y el grupo de control.

**** Evaluado con SUCRA.

Nota 1: Se presentan las comparaciones para los medicamentos y dosis utilizadas en el país.

Nota 2: La comparación 4 se presenta con imatinib como intervención con el propósito de presentar su ranking SUCRA.

GRADE Working Group grados o Certeza de la evidencia

Alta calidad: Hay confianza que el verdadero efecto está cerca al estimador del efecto.

Moderada calidad: Hay moderada confianza en el estimador del efecto. El verdadero estimador del efecto probablemente está cerca al estimador presentado, pero hay la posibilidad que haya una variabilidad importante.

Baja Calidad: La confianza en el estimador del efecto es limitada. El verdadero valor del estimador del efecto posiblemente sea diferente al estimador del efecto presente en la evidencia.

Muy baja calidad: Hay poca confianza en el estimador del efecto, es muy posible que nueva evidencia modifique el estimador del efecto.

Pies de página explicando las calificaciones

a. El OR corresponde a la estimación indirecta de la red y el intervalo de confianza de la medida agrupada de efecto incluye el 1,0 (excepto en la estimación 2 que favorece a Nilotinib vs Imatinib).

Tabla 38. Evento adverso: Neutropenia grado 3-4.

Haematological adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukaemia: A network meta-analysis (Fachi 2019)(48).

(Bayesiano o Frequentista) NMA-SoF table

Pacientes o Población: Adultos mayores de 18 años con Leucemia Mieloide Crónica

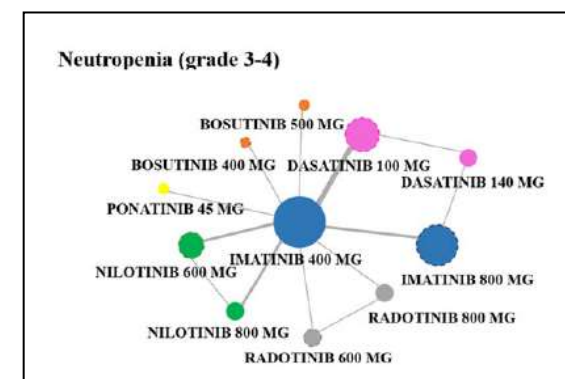
Intervención: Inhibidores de la Tirosina Quinasa (ITK)

Comparador (referencia): Inhibidores de la Tirosina Quinasa (ITK)

Desenlace: Neutropenia grado 3-4

Escenario(s): Pacientes en fase crónica

Geometría de la red*



Intervención/Comparador Total de estudios: # ECA Total de participantes: #		Efecto Relativo** (95% I.Cred o I.C.)	Efecto Absoluto anticipado*** (95% I.Cred o I.C.)			Certeza de la Evidencia	Ranking**** (95% I.Cred o I.C.)	Interpretación de Resultados (Posición)
			Referencia	Con Intervención	Diferencia			
1	Dasatinib 100 mg vs Imatinib 400 mg día Evidencia indirecta	OR 1,47 (0,70-2,56)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	74%	4
2	Nilotinib 600 mg día vs Imatinib 400 mg día Evidencia indirecta	OR 0.61 (0.30-1.36)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	33%	2
3	Bosutinib 500 mg día vs Imatinib 400 mg día	OR 0,45 (0,15-1,30)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	21%	1

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la leucemia mieloide crónica con inhibidores de la tirosina quinasa

	Evidencia indirecta							
4	Imatinib 400 mg día vs Dasatinib 100 mg Evidencia indirecta	OR 0.68 (0.39-1.42)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	56%	3
5	Nilotinib 600 mg día vs Dasatinib 100 mg día Evidencia indirecta	OR 0.43 (0.17-1.29)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	33%	2
6	Dasatinib 100 mg día vs Bosutinib 500 mg día Evidencia indirecta	OR 3.37 (0.84-10.96)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	74%	4
7	Nilotinib 600 mg día vs Bosutinib 500 mg día Evidencia indirecta	OR 1.33 (0.38-5.39)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	33%	3
8	Ponatinib 45 mg día vs Imatinib 400 mg día Evidencia indirecta	OR 0.41 (0.08-1.49)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	21%	1
9	Ponatinib 45 mg día vs Dasatinib 100 mg día Evidencia indirecta	OR 0.29 (0.05-1.28)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	21%	1
10	Ponatinib 45 mg día vs Nilotinib 600 mg día Evidencia indirecta	OR 0.92 (0.15-4.43)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	21%	1
11	Ponatinib 45 mg día vs Bosutinib 500 mg día Evidencia indirecta	OR 0.92 (0.13-4.48)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	21%	1

NMA-SoF definiciones de la tabla

* Líneas sólidas reportan comparaciones directas

** Metaanálisis en red que reporta (OR, RR, etc.).

*** Efecto absoluto anticipado, que compara dos riesgos calculando la diferencia entre el riesgo del grupo de intervención y el grupo de control.

**** Evaluado con SUCRA.

Nota 1: Se presentan las comparaciones para los medicamentos y dosis utilizadas en el país.

Nota 2: La comparación 4 se presenta con imatinib como intervención con el propósito de presentar su ranking SUCRA.

GRADE Working Group grados o Certeza de la evidencia

Alta calidad: Hay confianza que el verdadero efecto está cerca al estimador del efecto.

Moderada calidad: Hay moderada confianza en el estimador del efecto. El verdadero estimador del efecto probablemente está cerca al estimador presentado, pero hay la posibilidad que haya una variabilidad importante.

Baja Calidad: La confianza en el estimador del efecto es limitada. El verdadero valor del estimador del efecto posiblemente sea diferente al estimador del efecto presente en la evidencia.

Muy baja calidad: Hay poca confianza en el estimador del efecto, es muy posible que nueva evidencia modifique el estimador del efecto.

Pies de página explicando las calificaciones

a. El OR corresponde a la estimación indirecta de la red y el intervalo de confianza de la medida agrupada de efecto incluye el 1,0

Tabla 39. Evento adverso: Trombocitopenia grado 3-4

Haematological adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukaemia: A network meta-analysis (Fachi 2019)(48).

(Bayesiano o Frequentista) NMA-SoF table

Pacientes o Población: Adultos mayores de 18 años con Leucemia Mieloide Crónica

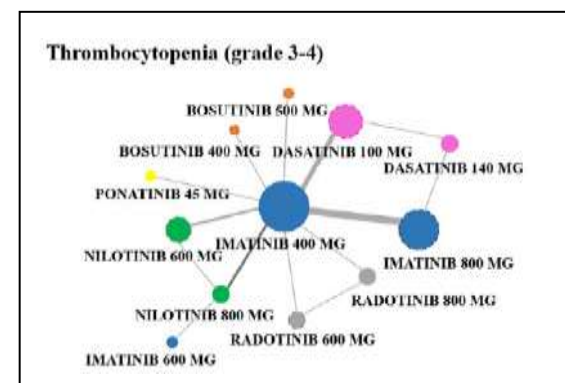
Intervención: Inhibidores de la Tirosina Quinasa (ITK)

Comparador (referencia): Inhibidores de la Tirosina Quinasa (ITK)

Desenlace: Trombocitopenia grado 3-4

Escenario(s): Pacientes en fase crónica

Geometría de la red*



Intervención/Comparador Total de estudios: # ECA Total de participantes: #		Efecto Relativo** (95% I.Cred o I.C.)	Efecto Absoluto anticipado*** (95% I.Cred o I.C.)			Certeza de la Evidencia	Ranking**** (95% I.Cred o I.C)	Interpretación de Resultados (Posición)
			Referencia	Con Intervención	Diferencia			
1	Dasatinib 100 mg vs Imatinib 400 mg día Evidencia indirecta	OR 2,86 (1,19-7,69)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	79%	4
2	Nilotinib 600 mg día vs Imatinib 400 mg día Evidencia indirecta	OR 0.87 (0.28-2.25)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	29%	1
3	Bosutinib 500 mg día vs Imatinib 400 mg día Evidencia indirecta	OR 0,93 (0,21-3,85)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	34%	2

100

4	Imatinib 400 mg día vs Dasatinib 100 mg Evidencia indirecta	OR 0.35 (0.13-0.84)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	34%	2
5	Nilotinib 600 mg día vs Dasatinib 100 mg día Evidencia indirecta	OR 0.30 (0.07-1.08)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	29%	1
6	Dasatinib 100 mg día vs Bosutinib 500 mg día Evidencia indirecta	OR 3.09 (0.62-18.52)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	79%	4
7	Nilotinib 600 mg día vs Bosutinib 500 mg día Evidencia indirecta	OR 0.95 (0.15-5.41)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	29%	1
8	Ponatinib 45 mg día vs Imatinib 400 mg día Evidencia indirecta	OR 1.99 (0.41-9.96)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	65%	3
9	Ponatinib 45 mg día vs Dasatinib 100 mg día Evidencia indirecta	OR 0.71 (0.10-4.17)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	65%	3
10	Ponatinib 45 mg día vs Nilotinib 600 mg día Evidencia indirecta	OR 2.31 (0.36-16.90)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	65%	3
11	Ponatinib 45 mg día vs Bosutinib 500 mg día Evidencia indirecta	OR 2.17 (0.26-19.65)	NR	NR	NR	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	65%	3

NMA-SoF definiciones de la tabla

* Líneas solidas reportan comparaciones directas

** Metaanálisis en red que reporta (OR, RR, etc.).

*** Efecto absoluto anticipado, que compara dos riesgos calculando la diferencia entre el riesgo del grupo de intervención y el grupo de control.

**** Evaluado con SUCRA.

Nota: Se presentan las comparaciones para los medicamentos y dosis utilizadas en el país.

GRADE Working Group grados o Certeza de la evidencia

Alta calidad: Hay confianza que el verdadero efecto está cerca al estimador del efecto.

Moderada calidad: Hay moderada confianza en el estimador del efecto. El verdadero estimador del efecto probablemente está cerca al estimador presentado, pero hay la posibilidad que haya una variabilidad importante.

Baja Calidad: La confianza en el estimador del efecto es limitada. El verdadero valor del estimador del efecto posiblemente sea diferente al estimador del efecto presente en la evidencia.

Muy baja calidad: Hay poca confianza en el estimador del efecto, es muy posible que nueva evidencia modifique el estimador del efecto.

Pies de página explicando las calificaciones

a. El OR corresponde a la estimación indirecta de la red y el intervalo de confianza de la medida agrupada de efecto incluye el 1,0

Tabla 40. Eventos arteriales oclusivos

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
Bosutinib 500 mg día vs Imatinib 400 mg día	OR 1,61 (0,85-3,07)	⊕⊕⊕○ Certeza Moderada ^a	Haguet 2020(56)
Nilotinib 600 mg día vs Imatinib 400 mg día	OR 3,89 (2.47-6.11) Favorece a Imatinib	⊕⊕⊕⊕ Certeza Alta	Haguet 2020(56)
Dasatinib 100 mg día vs Imatinib 400 mg día	OR 2,68 (1.72-4.17) Favorece a Imatinib	⊕⊕⊕○ Moderado ^b	Haguet 2020(56)

Nota: Los eventos arteriales oclusivos considerados fueron: síndrome coronario agudo, infarto agudo del miocardio, angina de pecho, angina inestable, estenosis aórtica, enfermedad arterial oclusiva, extremidad de la estenosis arterial, arteriosclerosis, arteriosclerosis arteria coronaria, trombosis auricular, estenosis de la arteria basilar, shock cardiogénico, paro cardiorespiratorio, infarto cerebral, accidente cerebrovascular, trastorno cerebrovascular, molestias en el pecho, Dolor de pecho, enfermedad de la arteria coronaria, oclusión de la arteria coronaria, estenosis de la arteria coronaria, electrocardiograma segmento ST-T anormal, estenosis arterial femoral, oclusión de la arteria iliaca, estenosis de la arteria iliaca, accidente cerebrovascular isquémico, isquemia miocárdica, enfermedad oclusiva de la arteria periférica, trombosis de arteria periférica, la muerte súbita, ataque isquémico transitorio, trombosis de la vena cava, isquemia cerebrovascular, isquemia/infarto cardíaco, paro cardíaco, infarto de miocardio (tomado del material suplementario del estudio de Haguet 2016).

a. El intervalo de confianza de la medida agrupada de efecto OR incluye 1,0.

b. Uno de los estudios incluye una dosis de dasatinib de 70 mg bid en segunda fase y un estudio para respuesta subóptima de imatinib 400 mg día.

Tabla 41. Eventos vasculares oclusivos

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
Bosutinib 500 mg día vs Imatinib 400 mg día	OR 2.77 (0.39-19.77)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	Douxfiils 2016(59)
Dasatinib 100 mg día/70 mg (bid) vs Imatinib 400 mg día	OR 3.86 (1.33-11.18) Favorece a Imatinib	⊕⊕○○ Baja ^b	Douxfiils 2016(59)
Nilotinib 300 mg/400 mg BID vs Imatinib 400 mg día	OR 3.42 (2.05-5.63) Favorece a Imatinib	⊕⊕⊕⊕ Alta	Douxfiils 2016(59)
Ponatinib 45 mg día vs Imatinib 400 mg día	OR 3.47 (1.23-9.78) Favorece a Imatinib	⊕⊕⊕○ Moderado ^c	Douxfiils 2016(59)

Nota: infarto agudo del miocardio, angina de pecho, angina inestable, estenosis aórtica, enfermedad arterial oclusiva, miembro de la estenosis arterial, arteriosclerosis, arteria coronaria arteriosclerosis, trombosis auricular, estenosis de la arteria basilar, paro cardíaco, malestar cardíaco, infarto cardíaco, isquemia cardíaca, shock cardiogénico, paro cardiorespiratorio, lesión del sistema nervioso central, infarto cerebral, accidente cerebrovascular, trastorno cerebrovascular, dolor de pecho, enfermedad de la arteria coronaria, reestenosis de la arteria coronaria, estenosis de la arteria coronaria, la trombosis venosa profunda, disartria, depresión del segmento st del electrocardiograma, estenosis arterial femoral, encefalopatía hipóxico-isquémica, estenosis de la arteria iliaca, claudicación intermitente, enfermedad isquémica del corazón, accidente cerebrovascular isquémico, embolia de la arteria mesentérica, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, enfermedad oclusiva arterial periférica, enfermedad de las arterias periféricas, trombosis de arteria periférica, trastorno vascular periférico, flebitis, embolia pulmonar, trombosis de las venas de la retina, tromboflebitis, trombosis en dispositivo, ataque isquémico transitorio, vena varicosa, oclusión de injerto vascular, trombosis de la vena cava (tomado del material suplementario del estudio de Douxfiils 2016).

a. El intervalo de confianza de la medida agrupada de efecto OR incluye 1,0.

b. Uno de los estudios incluye una dosis de dasatinib de 70 mg bid, generando inconsistencia y aunque el intervalo de confianza de la medida agrupada de efecto OR excluye el no efecto, el criterio de tamaño óptimo de información no se cumple, dado que se requerirían un total de 1.550 participantes en cada brazo del estudio (cálculo realizado con el software OpenEpi).

c. Aunque el intervalo de confianza excluye el no efecto, el criterio de tamaño óptimo de información no se cumple, dado que se requerirían un total de 582 participantes en cada brazo del estudio (cálculo realizado con el aplicativo web OpenEpi).

Tabla 42. Derrame pleural con intolerancia

Comparación	Estimación directa	Certeza de la evidencia	Estudio
Dasatinib 100 mg día vs Imatinib 400 mg día	OR 15,86 (2,08-121,02) Favorece a imatinib	⊕⊕⊕○ Certeza Moderada ^a	Cortés 2016(75)c

a. Aunque el intervalo de confianza de la medida agrupada de efecto OR excluye el no efecto, el criterio de tamaño óptimo de información no se cumple, dado que se requerirían un total de 430 participantes en cada brazo del estudio (cálculo realizado con el software OpenEpi) y el intervalo de confianza de la estimación es muy amplio.

5 Evaluación económica

Para definir el alcance en las preguntas de evaluación económica, es necesario analizar la evidencia disponible sobre efectividad, seguridad, probabilidades de ocurrencia de los eventos en salud y los desenlaces relacionados con la historia natural de la condición. Lo anterior con el fin de tener en cuenta que muchas de las limitaciones provenientes de la escasa o nula evidencia, así como la calidad de la misma, tiene como consecuencia que los ejercicios de modelamiento no puedan llevarse a cabo de manera completa.

En el caso de este posicionamiento terapéutico, el alcance de la evaluación económica está determinado por dos aspectos: en primer lugar, no fueron consideradas todas las fases de leucemia mieloide crónica, es decir, fase blástica y acelerada. En segundo lugar, no se realizó una evaluación económica completa para los medicamentos de segunda línea de tratamiento que corresponden a dasatinib, nilotinib, ponatinib y bosutinib.

En relación con las fases blástica y acelerada, se llevó a cabo una estrategia de búsqueda que no permitió identificar estudios que proporcionaran evidencia de comparaciones cabeza a cabeza entre las tecnologías de interés para estas fases de la enfermedad. No se encontraron estudios integrativos o ECA que cumplieran criterios de elegibilidad y permitieran ser seleccionados para determinar la efectividad comparativa entre imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib o ponatinib para ninguno de los desenlaces. Por esta razón, además de las consideraciones realizadas en el primer panel de expertos, no fue posible evaluar la efectividad comparativa (Ver secciones 4.2.3.3 y 4.2.3.4) y, por ende, desarrollar una evaluación económica.

En cuanto a la segunda línea de tratamiento los hallazgos de efectividad y seguridad no presentan información relacionada con desenlaces en salud relevantes como supervivencia global o progresión de la enfermedad. Razón por la cual, entre las conclusiones del cuarto y último panel de expertos, no se consideró pertinente evaluar en el modelo decisión eventos adversos evitados, para la población con LMC en fase crónica. No obstante, es importante aclarar que en esta sección se deja la propuesta del árbol de decisión y la información de costos unitarios y el costo del tratamiento anual para cada medicamento.

5.1 Metodología

5.1.1 Problema de decisión y marco del análisis

Con base en lo anterior, la evaluación económica de este posicionamiento terapéutico se desarrolla con base en una pregunta de investigación. Los componentes de esta pregunta fueron presentados, discutidos y refinados con los expertos clínicos invitados a participar de este proceso. En el informe de participación se detallan las reuniones, participantes y objetivos de los espacios en los que se discutieron estos aspectos. Los aportes realizados para la elaboración de esta evaluación económica se dieron en el primer panel que se realizó el día 22

de julio, el segundo el 14 de septiembre 2021, el tercer panel el 13 de octubre 2021 y el cuarto panel el 17 de noviembre.

La pregunta de evaluación económica que se tiene para el posicionamiento terapéutico se describe a continuación:

¿Cuál es la costo-efectividad del Imatinib en comparación con dasatinib y nilotinib, como tratamiento de primera línea, para pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica, en fase crónica en Colombia?

5.1.1.1 Población objetivo

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa con una incidencia de 1-2 casos por 100.000 adultos. Representa aproximadamente el 15% de los casos recién diagnosticados de leucemia en adultos. La LMC se puede clasificar en tres fases: fase crónica, fase acelerada y fase blástica. La mayoría de los pacientes diagnosticados se presentan en fase crónica (78,79) y su manejo terapéutico difiere con respecto a los pacientes en las fases blástica y acelerada.

Para este análisis la población corresponde a pacientes adultos, con diagnóstico de leucemia mieloide crónica en fase crónica y pacientes con intolerancia o resistencia al tratamiento (tratamiento de segunda línea), esta definición de grupos terapéuticos es resumida en la Tabla 43.

Tabla 43. Población indicada de acuerdo con cada agrupación terapéutica

Población	Grupo terapéutico
Adultos mayores de 18 años con leucemia mieloide crónica	Primera línea
	Segunda línea

Fuente: elaboración propia

5.1.1.2 Alternativas de evaluación

Hasta finales del siglo pasado, la terapia con medicamentos para la LMC se limitaba a agentes inespecíficos como busulfán, hidroxiurea e interferón alfa (INF- α). La terapia con INF- α resultó en la disminución de la progresión de la enfermedad y aumento de supervivencia, pero tuvo una eficacia modesta y una multitud de toxicidades (78). En este escenario la entrada de imatinib con aprobación FDA y el subsecuente desarrollo de otros inhibidores de tirosina quinasa de molécula pequeña que interfirieron potencialmente con la interacción entre la oncoproteína BCR-ABL1 y el trifosfato de adenosina (ATP), bloqueando la proliferación celular del clon maligno, ha mejorado drásticamente la supervivencia del paciente desde una mediana de 3 a 6 años antes del imatinib; considerando que la LMC es una enfermedad crónica (53).

Los inhibidores de tirosina quinasa han mostrado diferentes bondades en la supervivencia de los pacientes, y se han ubicado como las principales alternativas en las distintas líneas de tratamiento o ante diferentes causas de intolerancia o resistencia a terapias previas. En la Tabla 44, se pueden observar los medicamentos asociados a los grupos terapéuticos definidos por la línea de tratamiento.

Tabla 44. Alternativas de evaluación por grupo terapéutico

Grupo terapéutico		Medicamento
Fase crónica	Primera línea	Imatinib Dasatinib Nilotinib
	Segunda línea (intolerancia o resistencia)	Dasatinib Nilotinib Ponatinib Bosutinib

Fuente: elaboración propia

5.1.1.3 Desenlaces

Siguiendo la recomendación del manual metodológico (80), se emplearon los Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC) que corresponden al tiempo vivido en un determinado estado de salud ponderado según la calidad de vida asociada. Los hallazgos de la revisión de literatura permitieron identificar evidencia que soporta la elección de este desenlace (81–87), al igual que el proceso de validación con el grupo de expertos temáticos.

5.1.1.4 Horizonte temporal y tasa de descuento

La terapia con inhibidores de tirosina quinasa permite incrementar la supervivencia, mejorar la calidad de vida, y evitar la progresión de la enfermedad en los pacientes con LMC. La revisión de literatura permitió identificar evaluaciones de corto plazo, con un horizonte temporal de hasta 12 meses (83,88), evaluaciones con un plazo delimitado, con 5 o 10 años (82,86) y algunas evaluaciones que utilizan como horizonte temporal la expectativa de vida del paciente (81,84,85,87). Se define un horizonte temporal de diez años, el cual fue validado por los expertos temáticos consultados.

En el caso base, se emplea una tasa de descuento común tanto a los costos como a los desenlaces en salud equivalente al 5% anual (80). Los análisis de sensibilidad se realizaron con valores de 0 %, 3,5 %, 7 % y 12 %.

5.1.1.5 Perspectiva

La perspectiva de esta evaluación económica es la de tercer pagador, que en el contexto colombiano es el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS)

5.1.2 Métodos de modelación

5.1.2.1 Revisión sistemática de la literatura

Se realizó una búsqueda de literatura de las evaluaciones económicas en las bases de datos del Centre for Reviews and Dissemination (CRD) de la Universidad de York, International HTA Database (INAHTA), NICE, PubMed, EMBASE y OVID, empleando términos libres y controlados relacionados con la enfermedad y las tecnologías de interés (Anexo 9)

De este primer paso, se encontraron un total de 904 referencias después de remover duplicados (Anexo 10), y de las cuales fueron seleccionadas 107 por título y resumen. Los criterios de elegibilidad para este primer paso están relacionados con la pregunta que enmarca la evaluación económica del posicionamiento terapéutico, así como, el idioma y si corresponden o no a evaluaciones económicas completas. Una vez surtido este paso, se seleccionaron 21 referencias para revisión en texto completo. Estos últimos cumplen con los criterios de disponibilidad en texto completo, no usan bases de datos de pacientes o bases de datos comerciales, y contienen algunos criterios mínimos de calidad, como la descripción del modelo de decisión (incluyendo el gráfico) y las fuentes de información empleadas para la estimación de las probabilidades y los costos.

En términos generales, las evaluaciones económicas seleccionadas presentan algunas características en común, especialmente en términos de modelación. El tipo de modelo de decisión más frecuente es el modelo de Markov a partir de curvas de supervivencia (Loveman et al. (89), Ghatnekar et al. (90), Rogers et al. (91), Kulpeng et al.(92), Gordoís et al. (93) y Hoyle et al (91)) el cual incluye diferentes estados de salud por los cuales puede transitar un paciente con LMC en fase crónica, una vez inicia su tratamiento con los inhibidores de tirosin quinasa. Estos estados están definidos de acuerdo con la progresión de la enfermedad, bien sea a través de respuesta o no respuesta al tratamiento, resultados de exámenes hematológicos, pruebas citogenéticas o moleculares, entre otros. Por último, un gran número de modelos incluyen estados o eventos en salud que indican una disminución en la progresión de la enfermedad, como lo son las fases tempranas (blástica y acelerada).

En primera línea de tratamiento se identifican los estudios de costo-efectividad de Padula et al. (86), Whalen et al. (94) y Li et al. (95), que se realizan desde la perspectiva del pagador de salud en Estados Unidos y China, con un modelo de Markov, cuyas alternativas terapéuticas fueron imatinib como primera línea y una elección clínica la cual contempla otras alternativas disponibles en primera línea de tratamiento, estos estudios evaluaron el efecto del ingreso del imatinib genérico, en un horizonte temporal de 5 años. En esta misma línea, se encuentran trabajos como el de Orozco et al. (96) y Romero et al. (97), que emplean modelos de Markov aplicados al caso de Colombia y Venezuela. El estudio de costo efectividad de Adel et al. (88), se realiza desde la perspectiva del sistema de salud Catarí, quien empleó un árbol de decisión para evaluar las alternativas de dasatinib y nilotinib, en un horizonte temporal de 5 años. Nguyen et al. (83), realiza un modelo para Estados Unidos, a través de un árbol de decisión comparando el uso de imatinib, dasatinib y nilotinib con un horizonte temporal de 1 año.

Darba et al. (81) realiza un estudio de costo-efectividad desde la perspectiva del Servicio Nacional de Salud de Portugal simulando la progresión del paciente a través de un modelo de Markov, las alternativas terapéuticas fueron dasatinib, imatinib en dosis altas y nilotinib con un horizonte temporal de vida del paciente. Muresan et al. (84), realiza un estudio de costo-utilidad desde la perspectiva del pagador de salud de Estados Unidos, con un modelo particionado de supervivencia, cuyas alternativas terapéuticas son bosutinib, dasatinib y nilotinib. Bonifacio et al.

(85) realiza un modelo de costo-efectividad desde la perspectiva del Sistema de Salud Italiano también con un modelo de supervivencia particionado, comparando nilotinib y dasatinib, con un horizonte temporal de 40 años y en una población con fallo en terapia previa. Estos tres estudios son realizados en una población de pacientes con fallo en terapia previa con imatinib, siendo su objetivo el análisis de ITK's de segunda línea de tratamiento.

Por su parte, Yamamoto et al. (82) realiza un análisis de costo-efectividad en Estados Unidos y Japón, empleando un modelo de Markov anidado a un árbol de decisión, con un horizonte temporal de diez años y en la progresión de la enfermedad presenta una diferencia con respecto a las otras evaluaciones descritas anteriormente, y es incorporar el concepto de suspensión del inhibidor teniendo en cuenta la respuesta molecular (positiva) que tenga el paciente, por un periodo de dos años.

Finalmente, el estudio de costo-efectividad de Rochau et al. (87) realiza una comparación entre esquemas secuenciales de primera y segunda línea en Estados Unidos, por medio de un modelo de Markov y en un horizonte temporal de la vida del paciente.

5.1.2.2 Modelo de decisión

Las preguntas que enmarcan esta evaluación económica comprenden el análisis de dos grupos terapéuticos, primera y segunda línea de tratamiento, como se muestra en la Tabla 43 y Tabla 44. La propuesta del modelo de decisión, que fue presentada ante los expertos temáticos, se hizo con base en la evidencia del reporte de efectividad y seguridad, y algunos hallazgos de la revisión de literatura económica.

Teniendo en cuenta lo anterior, esta sección presenta la propuesta de dos modelos de decisión con base en los grupos terapéuticos y sus respectivas alternativas de tratamiento.

Primera línea

El primer modelo aplica para aquellos pacientes que reciben tratamiento de primera línea con imatinib, dasatinib o nilotinib como primera opción de tratamiento. Se emplea un modelo de Markov para describir los posibles estados de salud entre los cuales puede transitar una cohorte de pacientes con LMC (Figura 2). Los estados de salud, mutuamente excluyentes, corresponden a fase crónica, fase acelerada y blástica, remisión libre de tratamiento, segunda línea y la muerte como un estado absorbente. En ese orden de ideas, las probabilidades de transición, que varían dependiendo del inhibidor con el cual se inicie el tratamiento, serán las que determinen cómo se distribuye la población a lo largo del horizonte temporal del modelo, es decir, cómo es la progresión de la enfermedad.

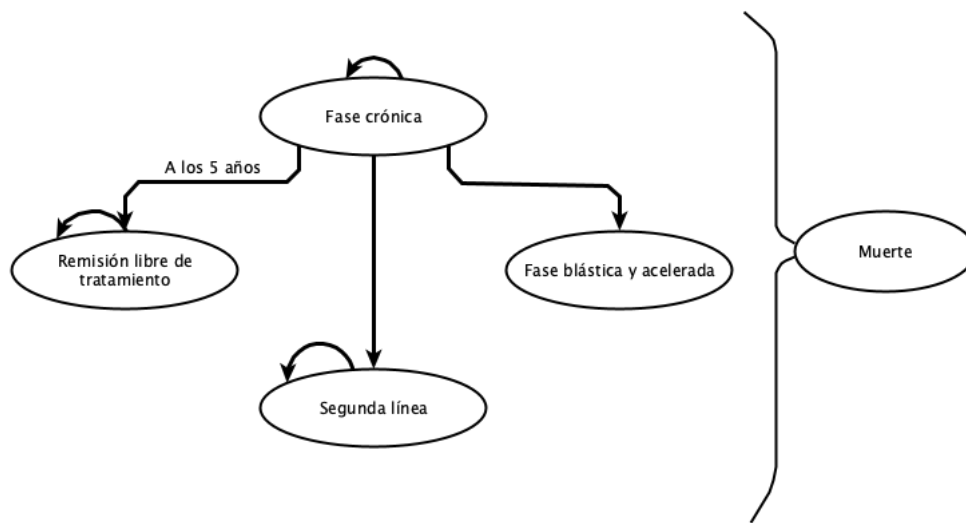
El estado de salud remisión libre de tratamiento, se define a partir del número de personas que alcanzan respuesta molecular mayor 4.5 (MMR 4.5), durante un horizonte superior a 5 años. Esta medida de efectividad permite evaluar la respuesta al tratamiento de manera sostenida por parte del paciente. Por otro lado, para

permanecer en primera línea de tratamiento, se debe alcanzar una MMR, en caso contrario, el paciente puede pasar a una segunda línea de tratamiento con ITK o progresar a fase blástica y acelerada.

Los supuestos que se emplean para este modelo se describen a continuación:

- Los eventos son mutuamente excluyentes, es decir, el paciente no puede estar en dos estadios a la vez.
- La muerte es un estado de salud absorbente.
- La duración del ciclo es semestral (se desarrollarán 20 ciclos, que es equivalente a 10 años).
- Los eventos adversos para cada medicamento se pueden presentar en cualquier estado de salud.
- Del total de pacientes que sobreviven de manera global, se calcula la proporción de pacientes que obtienen MMR y permanecen en fase crónica en el siguiente periodo.
- Del total de pacientes que no obtuvieron MMR, se calcula el porcentaje de pacientes que pasan a segunda línea de tratamiento y fase blástica/acelerada.
- En segunda línea de tratamiento los pacientes se mantienen con un costo promedio de las cuatro alternativas de segunda línea y la probabilidad de supervivencia promedio entre ellas.
- Pasado 5 años (10 ciclos) se trasladan los pacientes que aún se encuentran en fase crónica según la probabilidad reportada a los 5 años de respuesta MMR 4.5 a remisión libre de tratamiento.
- Los pacientes que llegan a remisión libre de tratamiento permanecen allí hasta su muerte o hasta el final del horizonte temporal.

Figura 2. Modelo de Márkov para pacientes de primera línea



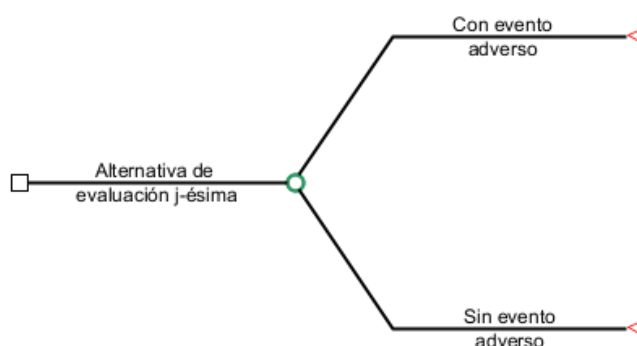
Fuente: elaboración propia.

Segunda línea

La Figura 3 presenta el árbol de decisión expuesto y descartado por los expertos que permitiría modelar los posibles eventos en salud, en una cohorte hipotética que recibe cualquier ITK de segunda línea. Los supuestos que se emplean para este modelo se describen a continuación:

- Independencia del efecto entre diferentes esquemas de tratamiento.
- Los eventos adversos son independientes entre sí.
- No se tiene en cuenta la probabilidad de terminación del tratamiento por eventos adversos.

Figura 3. Modelo de Márkov para pacientes de segunda línea



Fuente: elaboración propia.

5.1.3 Identificación, medición y valoración de los costos

Con el fin de determinar el costo de las alternativas de evaluación, se llevó a cabo el proceso de identificación, medición y valoración de los recursos lo que implicó hacer una revisión de GPC, protocolos de atención, artículos de referencia y consulta a expertos clínicos.

En el cálculo de los costos unitarios se usaron las bases de datos principales que reportan información de precios/costos de medicamentos y procedimientos, a partir de bases de datos de SISMED y Suficiencia, respectivamente (98,99). Los métodos de cálculo de los precios o costos unitarios de los medicamentos y procedimientos se presentan en el Anexo 11.

A continuación, se presenta el proceso de valoración de los recursos para el caso de medicamentos y procedimientos.

5.1.3.1 Costos del tratamiento farmacológico

En la Tabla 45, se presentan los costos unitarios de los medicamentos detallando los precios ponderados calculados (inferior, medio y superior) a partir del SISMED y su contraste con precio regulado o con precio de referencia de la Comisión

Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos (CNPMDM), los valores máximos de recobro/cobro (VMR) en la Resolución 3514 de 2019³ y con los valores de presupuesto máximo en la nota técnica⁴. Se evidencia que los valores promedio de presupuesto máximo por UMC reportados en la nota técnica para el régimen contributivo son concordantes con los VMR de la Resolución 3514 de 2019 (para vigencia 2020), y por trazabilidad, se presentan los valores de VMR; sin embargo, la base del cálculo son los valores de presupuesto máximo en la nota técnica. En el Anexo 11 se detalla la metodología del cálculo de los precios. En la Tabla 46 se presenta el costo del tratamiento farmacológico anual para cada grupo terapéutico, calculado a partir de las dosis reportadas en la sección 3.4.

Tabla 45. Costos unitarios de los medicamentos incluidos en las alternativas de evaluación

Principio activo	F.F. / V.A.	Unidad de medida	Costo Unitario Inferior	Costo Unitario Medio	Costo Unitario Superior	Precio regulado*	Precio VMR **	Precio PM***
Bosutinib	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 594	\$ 693	\$ 776	\$ 796	\$ 960	\$823,85
Dasatinib	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 1.525	\$ 1.695	\$ 2.054	\$ 2.905	NR	\$ 2.435
Imatinib	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 146	\$ 149	\$ 155	\$ 206	NR	\$ 208,44
Nilotinib	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 384	\$ 385	\$ 385	\$ 420	NR	\$ 420,9
Ponatinib	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 35.321	\$ 37.506	\$ 37.621	NR	NR	NR

*Circular 10/2020

**Resolución 3514/2019, NR: No reporta. VMR: Valor Máximo de Recobro/cobro. Todos los costos unitarios son expresados en UMC.

*** Aplicación de la metodología para la definición del presupuesto máximo a transferir Entidades Promotoras de Salud de los Regímenes Contributivo y Subsidiado y a las Entidades Obligadas a Compensar - EOC, en la vigencia 2020

Fuente: elaboración propia a partir de los datos del SIMED.

Tabla 46. Costos del tratamiento farmacológico anual para cada grupo terapéutico

Grupo terapéutico	Principio activo	Costo Total Inferior	Costo Total Medio	Costo Total Superior
Primera línea	Imatinib	\$ 21.295.028	\$ 21.733.866	\$ 22.596.667
	Dasatinib	\$ 55.671.017	\$ 61.867.051	\$ 74.961.401
	Nilotinib	\$ 84.029.590	\$ 84.291.295	\$ 84.319.888
Segunda línea (Intolerancia o resistencia)	Dasatinib	\$ 55.671.017	\$ 61.867.051	\$ 74.961.401
	Nilotinib	\$ 112.039.453	\$ 112.388.393	\$ 112.426.517
	Ponatinib	\$ 580.140.236	\$ 616.039.887	\$ 617.917.777
	Bosutinib	\$ 108.328.612	\$ 126.531.534	\$ 141.618.891

Fuente: elaboración propia a partir de los datos del SIMED, los precios regulados y valor máximo de Recobro/cobro.

³ Resolución en la que se adoptan los valores máximos de recobro/cobro, aplicables al reconocimiento y pago de servicios y tecnologías de salud no financiadas con cargo a la UPC a partir del 1 de enero de 2020.

⁴ Nota técnica consultada en el documento “Aplicación de la metodología para la definición del presupuesto máximo a transferir Entidades Promotoras de Salud de los Regímenes Contributivo y Subsidiado y a las Entidades Obligadas a Compensar - EOC, en la vigencia 2020”.

5.1.3.2 Costos de los eventos en salud

En términos de progresión de la enfermedad se tiene en cuenta el costo asociado al tratamiento de la fase crónica, fase acelerada, crisis blástica y remisión libre de tratamiento. En el caso de eventos adversos se considera el costo del tratamiento de derrame pleural, anemia, leucopenia, trombocitopenia, diarrea, náusea y vómito, hipertensión pulmonar y eventos vasculares oclusivos. El costo de estos último fue calculado como un promedio aritmético de los cuatro eventos representativos: ataque cerebro vascular (ACV), infarto agudo al miocardio (IAM), trombosis venosa profunda (TVP) y enfermedad arterial periférica (EAP).

Los costos de los eventos en salud se construyeron mediante la metodología de microcosteo. La fuente de la construcción del caso tipo fue la consulta a los expertos clínicos que hicieron parte del grupo desarrollador y presentados a los expertos que participaron en el panel de validación insumos de la evaluación económica. En el Anexo 12 se expone el detalle de cada uno de los eventos costeados en donde se identifican los recursos usados y su frecuencia en el manejo de cada evento.

Los costos de los eventos en salud se identificaron y organizaron para un periodo anual, en la Tabla 47 se presenta el resumen de los costos de los eventos en salud.

Tabla 47. Costo anual de los eventos en salud

Evento en salud	Costo Total Inferior	Costo Total Medio	Costo Total Superior
Estado de salud: fase crónica	\$ 2.767.605	\$ 4.220.915	\$ 5.580.295
Estado de salud: fase blástica	\$ 206.085.795	\$ 262.646.440	\$ 364.647.753
Estado de salud: fase acelerada	\$ 23.572.575	\$ 34.155.100	\$ 45.238.137
Estado de salud: remisión libre de tratamiento	\$ 5.201.440	\$ 7.376.602	\$ 10.045.817
Derrame pleural	\$ 266.946	\$ 366.008	\$ 520.740
Anemia 3-4	\$ 39.657	\$ 59.102	\$ 86.728
Leucopenia 3-4	\$ 308.243	\$ 317.964	\$ 340.540
Trombocitopenia 3-4	\$ 70.556	\$ 78.769	\$ 153.703
Diarrea 3-4	\$ 209.438	\$ 268.413	\$ 303.837
Náusea y vómito 3-4	\$ 3.424	\$ 4.075	\$ 4.707
Hipertensión pulmonar	\$ 2.071.677	\$ 2.512.934	\$ 6.849.907
Eventos vasculares oclusivos	\$ 5.155.889	\$ 8.172.481	\$ 15.702.059

Fuente: elaboración propia.

5.1.4 Probabilidades de transición

En cuanto a las probabilidades para el grupo de ITK de primera línea de tratamiento, estas fueron obtenidas a partir de los hallazgos de la revisión de efectividad y seguridad para cada uno de los grupos terapéuticos. Los estudios incluidos corresponden en su gran mayoría a revisiones sistemáticas que evalúan la efectividad de la primera línea de tratamiento sobre los distintos eventos en salud incluidos los modelos propuestos previamente.

Se identificaron aquellos estudios que contenían específicamente las comparaciones de interés para cada grupo terapéutico y se realizó la extracción de

la información concerniente a la efectividad y seguridad en tablas de evidencia. Con esta información, se evaluó si todas las tecnologías presentaban información por comparación directa, si para alguna de ellas no había comparación cabeza a cabeza, se examinó la similitud entre los estudios incluidos y se evaluó la pertinencia de realizar un estimador combinado del efecto para estas comparaciones través de metanálisis.

Se empleó la información de curvas de supervivencia, dentro de las cuales se tiene la supervivencia global (OS) que será usada como insumo para estimar la probabilidad de mortalidad a lo largo de todo el horizonte temporal. Estas curvas de supervivencia Kaplan Meier (KM), presentadas en los estudios clínicos, se utilizan para estimar las probabilidades de transición en cada ciclo del modelo, los cuales tienen una duración de seis meses.

La aproximación para el uso de estas curvas que se utiliza en este modelo es el ajuste de modelos paramétricos a los datos individuales de los pacientes (IPD: individual patient data) empleados para crear las curvas KM. Los modelos paramétricos, en comparación con los modelos semi-paramétricos y no paramétricos, son más convenientes dado que las ecuaciones que traducen los parámetros del modelo a probabilidades de transición se han reportado ampliamente en la literatura. Siguiendo la solución planteada por Guyot et al (100), se utiliza el siguiente algoritmo con el fin de reconstruir las curvas KM reportadas por la literatura:

1. Extracción de las coordenadas de las curvas KM a partir de los gráficos reportados. Para extraer los datos de supervivencia con sus respectivos tiempos se utiliza el programa WebPlotDigitizer (101,102).
2. Revisión de los datos en términos de exactitud. En este paso se garantiza que los datos de supervivencia decrecen en el tiempo y están expresados en proporciones en vez de porcentajes.
3. Reconstrucción de los datos IPD. A partir del uso de los datos de supervivencia digitalizados y los números de pacientes a riesgo, que son el insumo, e implementando el algoritmo de Guyot et al (100), que es la solución por métodos numéricos de las inversas de las ecuaciones KM, se reconstruyen los IPD.
4. Ajuste de distribuciones paramétricas a los IPD con las distribuciones: log-normal, log-logística, exponencial, Weibull y Gompertz.
5. Con base en los valores del Criterio de Información de Akaike (AIC) y el Criterio de Información Bayesiano (BIC), se elige la distribución que mejor se ajusta a los datos tiempo-evento de cada una de las curvas.
6. Cálculo de las probabilidades de transición a partir de las siguientes ecuaciones:
 - $PtC_t = OS_t \times MMR_t$,
 - $PtBA_t = OS_t \times (1 - MMR_t) \times P_{BlasticaAcelerada_t}$,
 - $Pt2L_t = OS_t \times (1 - MMR_t) \times (1 - P_{BlasticaAcelerada_t})$ y
 - $PMuerte_t = 1 - OS_t$.

Donde OS es la probabilidad reportada y extraída de la curva de supervivencia global, PtC la probabilidad de transición a fase crónica, $PtBA_t$ progresión a fase

blástica y acelerada y *PSL* progresión a la segunda línea, MMR la probabilidad calculada de la respuesta molecular mayor a partir de la curva de respuesta tomando como máximo el periodo máximo común de reporte de las dos curvas de cada medicamento, finalmente $P_{BlasticaAcelerada_t}$ representa la probabilidad de los pacientes sin respuesta que pasan a la fase blástica y acelerada.

En la Tabla 48 se detallan los resultados obtenidos de la parametrización de las curvas por cada comparación realizada.

Tabla 48. Distribuciones de probabilidad para las curvas de supervivencia.

Comparación	Curva	Distribución	Bondad de ajuste	Fuente curva
Dasastinib versus Imatinib	OS* Dasatinib	Exponencial (λ) $\lambda = 0.001638876$	AIC: 372.6872	(Cortes et al., 2016)(75)
	OS Imatinib	Exponencial (λ) $\lambda = 0.001711414$	AIC: 385.2626	
Nilotinib versus Imatinib	OS Nilotinib	Exponencial (λ) $\lambda = 0.001063896$	AIC: 300.1411	(Hochhaus, 2016)(76)
	OS Imatinib	Exponencial (λ) $\lambda = 0.001316053$	AIC: 353.1234	

*Overall survival

Fuente: elaboración propia.

Para establecer el tipo de respuesta a emplear en ambos modelos de decisión, se debe tener en cuenta el momento de tiempo en el que se realiza el seguimiento del paciente, con el fin de determinar si presenta una respuesta positiva o falla terapéutica. De acuerdo con la práctica clínica habitual, generalmente se utiliza MMR como medida de respuesta para determinar la continuidad con el tratamiento o la falla terapéutica. Debido a que las probabilidades de obtener MMR en los primeros meses de tratamiento son notablemente inferiores a las obtenidas más allá de los 24 meses, se realizó un proceso de transformación de la probabilidad de obtener MMR en el largo plazo, con el fin de modelar un resultado de corto plazo más ajustado al comportamiento general de la curva.

En cuanto a la probabilidad de progresar a fase blástica y acelerada, los estudios clínicos generalmente presentan este resultado de manera agregada, razón por la cual aparece un solo valor para el parámetro y como un estadio conjunto en el modelo. De igual manera, la evidencia muestra que a partir de estas fases son otro tipo de tratamientos, y no precisamente los inhibidores de tirosin quinasa, los que se deben considerar. La probabilidad de progresión a estas fases son obtenidas a los 12 meses del estudio de Pan et al. (55) y se transformó mediante la siguiente

función exponencial con el propósito de obtener su equivalente en tiempo para incorporar en el modelo de decisiones:

$$p_{\text{transición}} = 1 - (1 - p)^{\lambda},$$

donde $\lambda = \frac{\text{tiempo ciclo del modelo}}{\text{tiempo reportado en la literatura}}$.

Esta misma función se aplicó para realizar la transformación de la probabilidad de MMR expuesta anteriormente, y para obtener medidas equiparables de probabilidad de tener cada uno de los eventos adversos del modelo.

De esta forma, la Tabla 49 se relaciona los grupos de evidencia con los tratamientos evaluados en cada caso y las probabilidades después de ser transformadas y que fueron incorporadas en el modelo.

Tabla 49. Probabilidades utilizadas en el modelo económico

Grupo evidencia	Alternativas terapéuticas	Parámetro	Valor	Fuente
Comparación 1	Dasatinib	MMR	0,9971396	Cortés et al (75)
		Paso a FB/FA	0,0096995	Pan et al. (55)
		Derrame pleural	0,00053841	NCT00481247 (103)
		Leucopenia	0,00012969	Cortés et al. (75)
		Trombocitopenia	0,00019491	Cortés et al. (75)
		Diarrea	0,00016179	Cortés et al. (75)
		Hipertension pulmonar	0,00039209	Cortés et al. (75)
		Evento vascular oclusivo	0,00193245	Doux fils et al. (59)
	Imatinib	MMR	0,9776989	Cortés et al (75)
		Paso a FB/FA	0,01746012	Pan et al. (55)
		Derrame pleural	0,00004045	NCT00481247 (103)
		Leucopenia	0	Cortés et al. (75)
		Trombocitopenia	0,000129694	Cortés et al. (75)
		Diarrea	0,000487216	Cortés et al. (75))
		Hipertension pulmonar	0	Cortés et al. (75)
		Evento vascular oclusivo	0,00035759	Doux fils et al. (59)
Comparación 2	Nilotinib	MMR	0,9992908	Hochhaus, et al. (76)
		Paso a FB/FA	0,003552409	Pan et al. (55)
		Anemia	0,001595345	Saglio et al (71)
		Leucopenia	0,004276554	Saglio et al (71)
		Trombocitopenia	0,012225869	Saglio et al (71)
		Diarrea	0	Saglio et al (71)
		Evento vascular oclusivo	0,008923405	Doux fils et al. (59)
	Imatinib	MMR	0,9697621	Hochhaus et al. (76)
		Paso a FB/FA	0,01962724	Pan et al. (55)
		Anemia	0,002601625	Saglio et al (71)
		Leucopenia	0,007945518	Saglio et al (71))
		Trombocitopenia	0,014929654	Saglio et al (71))
		Diarrea	0,000316808	Saglio et al (71)
		Evento vascular oclusivo	0,001535973	Doux fils et al. (59)

Fuente: elaboración propia.

Finalmente, la probabilidad de alcanzar MMR 4.5 a los 5 años de tratamiento fue tomada de Hochhaus (76) y Cortés (75) es presentada en la Tabla 50, y utilizada en pacientes que completan 10 ciclos en el modelo presentando MMR.

Tabla 50. Probabilidades utilizadas en el modelo económico

Grupo evidencia	Alternativas terapéuticas	Parámetro	Valor	Fuente
Comparación 1	Dasatinib	MMR 4.5 en 5 años	0,42127659	Cortés et al (75)
	Imatinib	MMR 4.5 en 5 años	0,32635983	Cortés et al. (75)
Comparación 2	Nilotinib	MMR 4.5 en 5 años	0,535461	Hochhaus et al.(76)
	Imatinib	MMR 4.5 en 5 años	0,3144876	Hochhaus et al. (76)

Fuente: elaboración propia.

5.1.5 Desenlaces y valoración

A partir de los hallazgos de la revisión de literatura de evaluaciones económicas, se seleccionaron aquellos estudios donde se emplearon los AVAC como desenlace en salud. Una vez se surtió este paso, se realizó una búsqueda tipo “bola de nieve”, con el fin de identificar las fuentes primarias de información, a partir de las cuales se tomaron las ponderaciones de utilidad que se presentan en la Tabla 51. Se debe aclarar que, al no contar con información desagregada, para los estados de salud remisión libre de tratamiento y segunda línea, se uso como supuesto la ponderación del estado de salud de fase crónica. En la búsqueda libre y el *CEA Registry* no se identificaron artículos adicionales y relevantes para la estimación de los AVAC.

Tabla 51. Ponderaciones de utilidad

Población/Rango de edad	Estado de salud	Valor	Desviación estándar	Instrumento	Fuente
Pacientes con LMC fase crónica	Fase crónica	0,854	0,004	EQ-5D	Rogers et al.(91)
	Fase acelerada y blástica	0,595	0,077		
	Remisión libre de tratamiento	0,854	0,077		
	Segunda línea	0,854	0,077		

Fuente: elaboración propia.

5.1.6 Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad

El principal resultado de la evaluación económica es la diferencia en términos de beneficios en salud y costos en la comparación entre dos o más tecnologías en salud. Con una relación de no dominancia, es decir, un escenario en donde la nueva tecnología en comparación con la actual no genera ahorros en términos de costos y ganancias en beneficios en salud, se calcula la Razón Incremental de Costo-efectividad (RICE) y se compara con un umbral de costo-efectividad (λ). En este escenario, una nueva intervención se considera costo-efectiva si los beneficios en

salud de la nueva intervención son mayores que los beneficios en salud perdidos como consecuencia del desplazamiento de otras intervenciones, o en otras palabras, si la RICE $< \lambda$ (80).

En Colombia, aún no se cuenta con una estimación empírica del umbral de costo-efectividad y su estimación es objeto de numerosas discusiones teóricas y metodológicas. Para efectos de interpretación, y hasta tanto se disponga de estimaciones más precisas de un umbral en Colombia, se realizará la comparación de la RICE con 1 Producto Interno Bruto (PIB) per cápita y 3 PIB per cápita, denominando la intervención como “costo-efectiva” en caso de que la RICE sea inferior a 1 PIB per cápita y como “potencialmente costo-efectiva” si es inferior a 3 veces el PIB per cápita (80). Para el año 2020 en Colombia se tuvo un PIB per cápita a precios corrientes de \$ 19.910.146 millones, lo que implica un umbral de costo-efectividad de \$ 59.730.438 (tomándolo como 3 veces el PIB per cápita) (104).

Además de los resultados del caso base, se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos. Teniendo en cuenta el número y la forma de modificación de las variables de análisis, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad determinístico, que consiste en cuantificar el efecto que tienen las variables sobre los resultados cuando varía su valor y se representa como una gráfica de tornado.

Por otro lado, teniendo bajo supuesto que existe un estado natural del comportamiento de los fenómenos de costo-efectividad y a través de la información obtenemos un acercamiento de esos comportamientos que siguen una distribución específica, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad probabilístico para poder evaluar la incertidumbre de los parámetros.

5.2 Resultados

Los resultados se presentan en dos grupos de evaluación: el primer grupo evalúa dasatinib comparado con imatinib y el segundo grupo realiza la evaluación de nilotinib comparado con imatinib.

5.2.1 Caso base

Grupo 1: dasatinib comparado con imatinib

Los resultados del caso base presentados en la Tabla 52 muestran que la alternativa dasatinib es más costosa y efectiva que imatinib. Sin embargo, la RICE de esta evaluación indica que un AVAC adicional tiene un costo de \$3.288.045.154, lo cual si se compara con el umbral de costo-efectividad indica que dasatinib no es costo-efectivo respecto a imatinib siendo esta última la tecnología con resultado favorable en la evaluación.

Tabla 52. Resultados caso base dasatinib vs imatinib

Grupo terapéutico	Alternativa	Costos esperados	AVAC esperados	Δ Costos	Δ AVAC	RICE	CE
Primera línea de tratamiento	Imatinib	\$552.545.864	6,093				Sí
	Dasatinib	\$634.746.993	6,118	\$82.201.129	0,025	\$3.288.045.154	No

Fuente: elaboración propia.

Grupo 2: nilotinib comparado con imatinib

Los resultados del caso base de la segunda evaluación, presentados en la Tabla 53, muestran nilotinib es la alternativa más costosa y efectiva en comparación con imatinib. Sin embargo, la RICE de esta evaluación indica que un AVAC adicional tiene un costo de \$274.184.824, lo cual si se compara con el umbral de costo-efectividad indica que nilotinib no es costo-efectivo respecto a imatinib siendo esta última la tecnología con resultado favorable en la evaluación.

Tabla 53. Resultados caso base dasatinib vs imatinib

Grupo terapéutico	Alternativa	Costos esperados	AVAC esperados	Δ Costos	Δ AVAC	RICE	CE
Primera línea de tratamiento	Imatinib	\$549.044.693	4,477				Sí
	Nilotinib	\$618.961.824	4,732	\$69.917.130	0,255	\$274.184.824	No

Fuente: elaboración propia.

5.2.2 Análisis de sensibilidad

Grupo 1: dasatinib comparado con imatinib

Los análisis de sensibilidad se encuentran clasificados en determinísticos y probabilísticos. El análisis de sensibilidad determinístico representado en un gráfico de tornado (ver Figura 4) muestra que las variables que mayor incertidumbre generan en el modelo y pueden tener un impacto sobre la RICE, son el costo del dasatinib, la probabilidad de eventos vasculares oclusivos para ambos medicamentos y la probabilidad de ocurrencia de otros eventos adversos como la diarrea y la trombocitopenia.

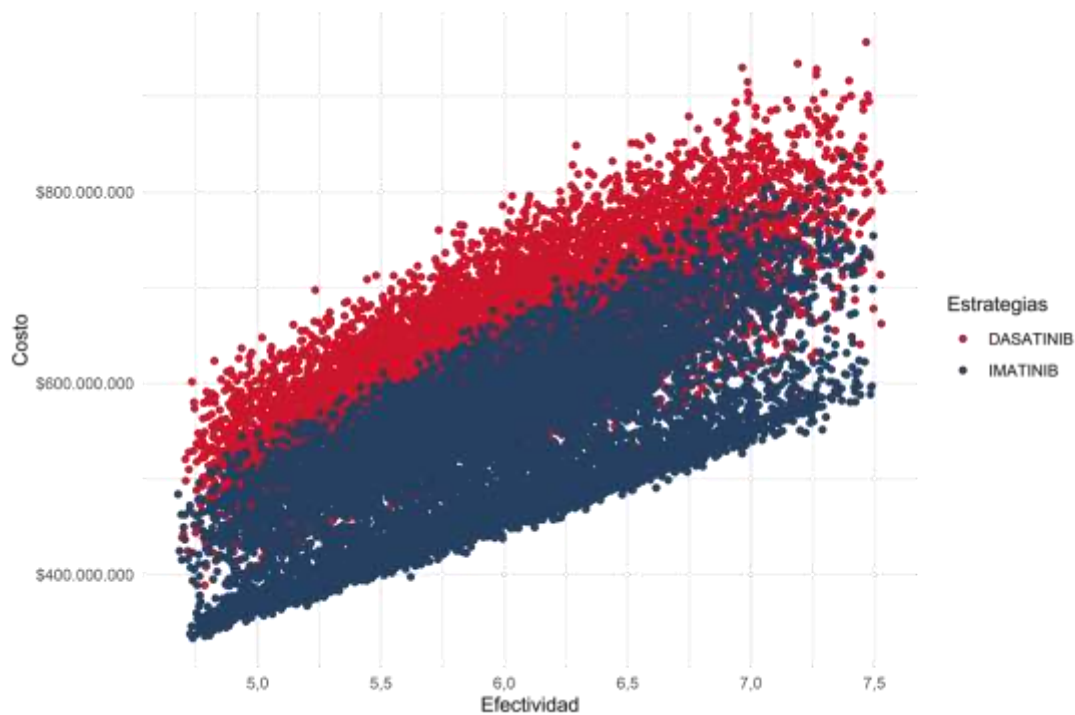
Figura 4. Diagrama de tornado dasatinib comparado con imatinib



Fuente: elaboración propia.

En cuanto al diagrama de dispersión de la Figura 5, se puede observar que el resultado de las simulaciones se encuentra en el cuadrante positivo del plano de costo-efectividad. Los resultados del diagrama de dispersión muestran que los costos esperados del medicamento dasatinib, están concentrados entre los \$500 y \$900 millones. Mientras que para imatinib están entre los \$350 y \$800 millones. En términos de la efectividad esperada, medida en AVAC, los resultados muestran un comportamiento similar para ambos ITK.

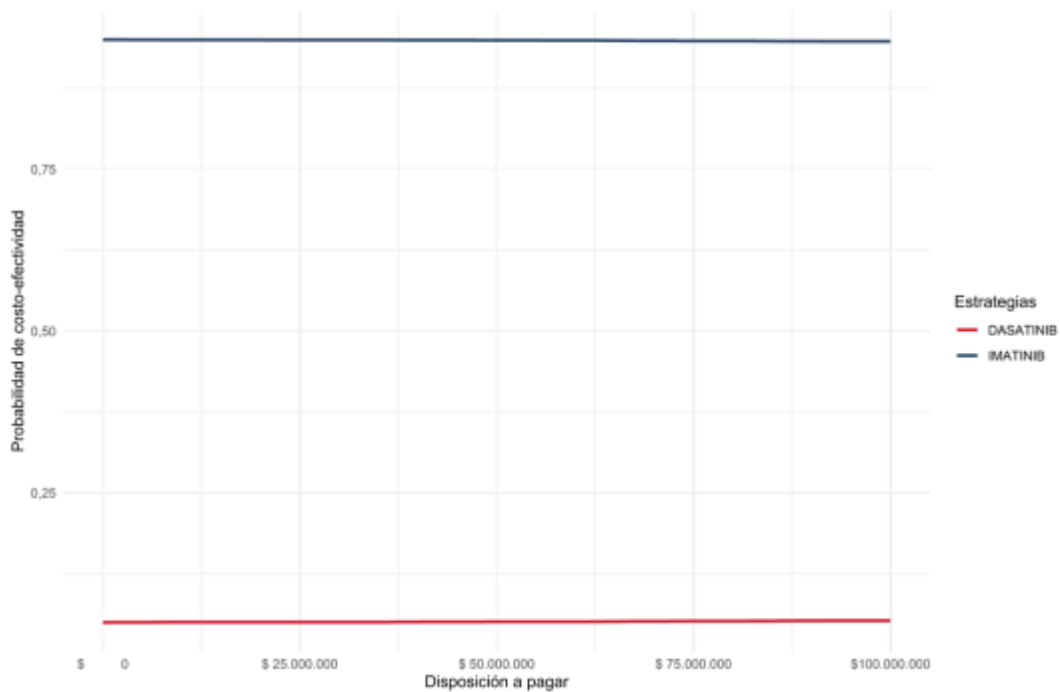
Figura 5. Diagrama de dispersión dasatinib comparado con imatinib.



Fuente: elaboración propia.

Por su parte, la curva de aceptabilidad (ver Figura 6) muestra que la alternativa imatinib es una estrategia costo-efectiva, a diferentes valores de la disponibilidad a pagar. Caso contrario, se puede observar con la estrategia de dasatinib, donde no hay una probabilidad de que sea costo-efectiva, lo cual puede estar explicado por su similar efectividad con el comparador y su mayor costo.

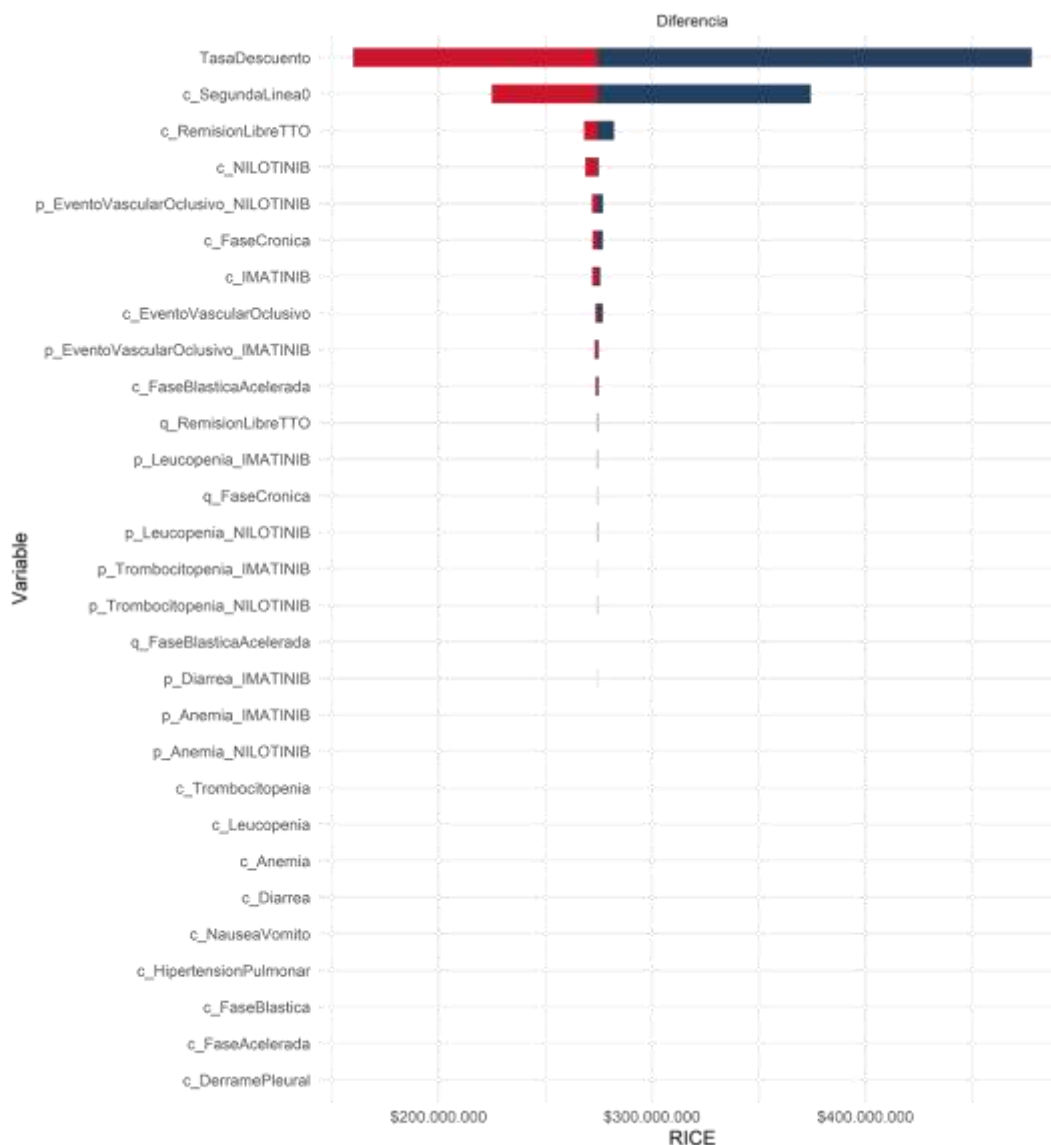
Figura 6. Curva de aceptabilidad dasatinib comparado con imatinib



Fuente: elaboración propia.

Grupo 2: nilotinib comparado con imatinib

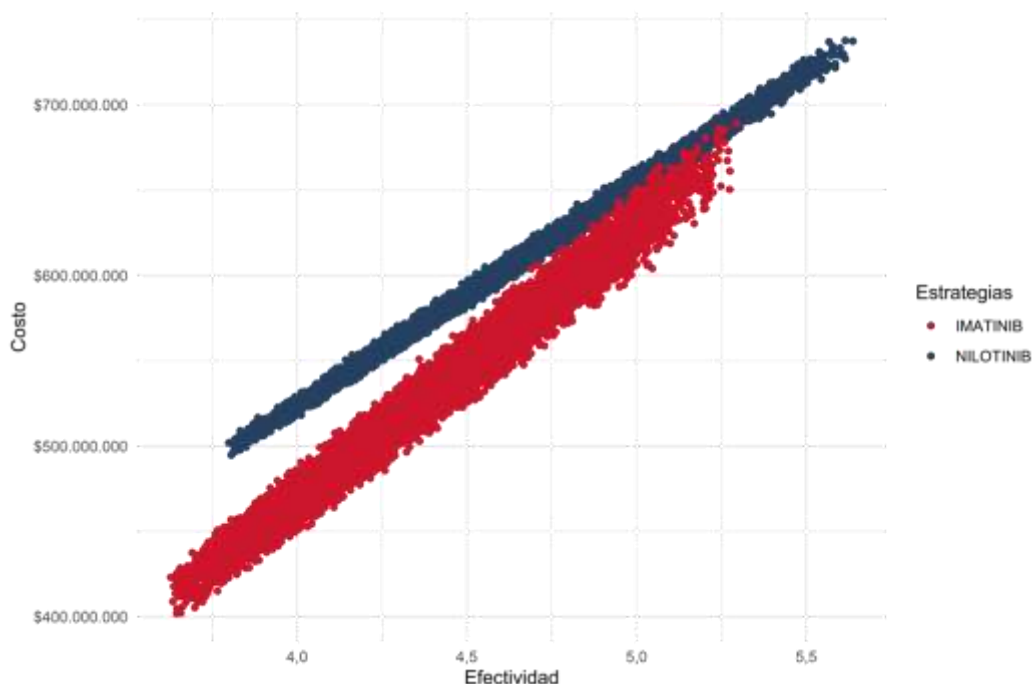
Debido a la ausencia de información para establecer rangos de incertidumbre alrededor de las curvas de supervivencia, a los parámetros obtenidos a partir de dichas curvas no fue posible aplicar el análisis de impacto en el análisis de sensibilidad. El análisis de sensibilidad determinístico, representado en un gráfico de tornado (ver Figura 7), muestra que, las variables que mayor incertidumbre generan en el modelo y pueden tener un impacto sobre la RICE entre nilotinib e imatinib, son la tasa de descuento y el costo de la segunda línea, siendo este último, el costo promedio de las alternativas (medicamentos) de segunda línea.

Figura 7. Diagrama de tornado nilotinib comparado con imatinib

Fuente: elaboración propia.

En cuanto al diagrama de dispersión de la Figura 8, se puede observar que el resultado de las simulaciones se encuentra en el cuadrante positivo del plano de costo-efectividad. Los resultados del diagrama de dispersión muestran que los costos esperados del medicamento nilotinib están concentrados entre los \$500 y \$750 millones. Mientras que para imatinib están entre los \$400 y \$700 millones. En términos de efectividad esperada, medida en AVAC, los resultados son similares, pero se debe resaltar mayores resultados para nilotinib a un mayor costo esperado.

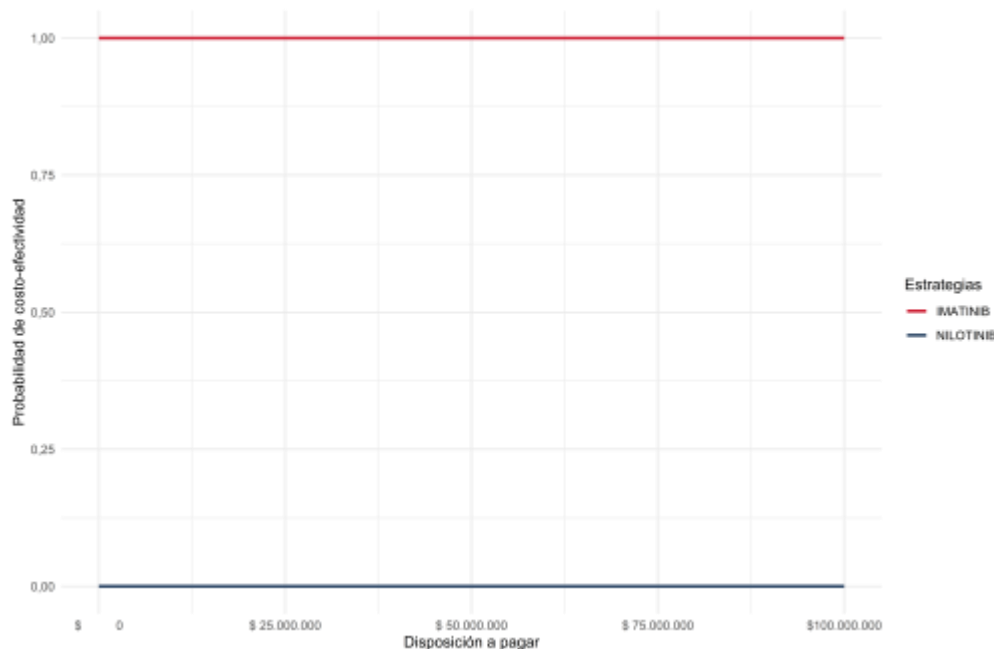
Figura 8. Diagrama de dispersión nilotinib comparado con imatinib



Fuente: elaboración propia.

Finalmente, la curva de aceptabilidad (ver Figura 9) muestra que la alternativa imatinib es una estrategia costo-efectiva, a diferentes valores del umbral de disponibilidad a pagar. Caso contrario, se puede observar con la estrategia de nilotinib, donde no hay una probabilidad de que sea costo-efectiva, pese a ser una estrategia con un mayor número de AVAC.

Figura 9. Curva de aceptabilidad nilotinib comparado con imatinib



Fuente: elaboración propia.

Con lo cual, de manera general para ambos modelos presentados, se tiene que los resultados obtenidos en la sección anterior son robustos, pues los umbrales allí calculados son respaldados por los análisis de sensibilidad univariados y multivariados.

6 Valoración del posicionamiento terapéutico

6.1 Metodología

La valoración del posicionamiento terapéutico se realizó por medio de un panel de expertos el 17 de noviembre del 2021 a través de la plataforma Zoom. Los participantes recibieron previamente una síntesis de los resultados correspondientes a la evaluación de efectividad y seguridad, y de la evaluación económica, los cuales fueron presentados durante la sesión durante la cual se aclararon, además, dudas con respecto a estos datos.

6.1.1 Participantes

El panel estuvo conformado por expertos temáticos (cinco especialistas en medicina interna y en hematología), expertos en economía de la salud (tres expertos), expertos en análisis de datos (tres expertos), expertos en metodología (cuatro expertos) y expertos en farmacología (dos expertos).

En el documento adjunto (Informe de participación consolidado) se presenta el proceso llevado a cabo para mapear los actores relevantes para el proceso, seleccionarlos, invitarlos a participar en el ejercicio, evaluar sus declaraciones de conflictos de intereses e incluirlos en el ejercicio de posicionamiento.

6.1.2 Desarrollo del panel

Se siguió el orden presentado a continuación:

1. Presentación de los grupos terapéuticos a posicionar.
2. Presentación de los resultados de efectividad y seguridad.
3. Presentación de alertas sanitarias.
4. Presentación de los resultados de la evaluación económica
5. Presentación de propuesta preliminar de posicionamiento y discusión.
6. Votación.
7. Revisión de los resultados de la votación.
8. Análisis de consideraciones adicionales.

La información correspondiente a los puntos 1 a 4 correspondió a una síntesis de los hallazgos presentados en los apartados anteriores de este informe (apartados 4 y 5).

6.1.3 Votación

Este ejercicio se realizó de manera anónima: los expertos recibieron un enlace a un formulario en google docs en los cuales asignaron la posición correspondiente al tratamiento del grupo farmacológico. En la Figura 10 se presentan los formularios enviados a los expertos.

Figura 10. Formularios para la realización de la votación correspondiente al ejercicio de posicionamiento terapéutico.

Formulario para posicionamiento en la primera línea de tratamiento

PT-Leucemia Mieloide Crónica - Fase Crónica

Para Inhibidores de la Tirosina Kinasa (TKI)

Primera línea de tratamiento *

(Cuál es la posición que asignaría a cada uno de las siguientes opciones?)

	1	2	3
Imatinib	☐	☐	☐
Dasatinib	☐	☐	☐
Nilotinib	☐	☐	☐

Formulario para posicionamiento en la segunda línea de tratamiento

PT-Leucemia Mieloide Crónica - Fase Crónica

Para Inhibidores de la Tirosina Kinasa (TKI)

Segunda línea de tratamiento *

(Cuál es la posición que asignaría a cada uno de las siguientes opciones?)

	1	2	3	4
Dasatinib	☐	☐	☐	☐
Nilotinib	☐	☐	☐	☐
Bosutinib	☐	☐	☐	☐
Ponatinib	☐	☐	☐	☐

Enviar

Borrar formulario

La calificación de la votación se realizó de acuerdo con la regla de Borda. La regla de Borda a menudo se describe como un sistema de votación basado en el consenso en lugar de uno mayoritario, en el cual el votante da un (1) punto a su candidato preferido, 2 puntos a su segundo preferido, y así sucesivamente (como en un orden posicional descendente). Una vez contados todos los votos y sumados los puntos, se genera una lista descendente (comenzando por la tecnología en salud con menos puntos hasta la tecnología en salud con más puntos).

Todos los participantes deben asignar el mismo número de posiciones, radicando allí el poder de decisión que posee cada individuo. El método de decisión colectiva de regla de Borda por sus características suele ser una de las mejores alternativas dentro de los métodos de elección en el que los votantes clasifican las opciones (p.ej. tecnologías en salud), por orden de preferencia (p.ej. beneficios terapéuticos y costos) (105). Numerosos autores han defendido este sistema de votación como uno de los más idóneos y fáciles de llevar a la práctica: Nitzan y Rubinstein (106), Saari (107), Dummett (108), García y Martínez (109,110), entre otros.

6.2 Resultados

6.2.1 Fase crónica

Los resultados correspondientes al ejercicio de votación se presentan a continuación.

Como se indicó desde el alcance de la evaluación, se llevó a cabo el ejercicio de búsqueda de evidencia de efectividad y seguridad para las fases crónica, acelerada y blástica; en relación con las fases aguda y de recaídas se aclara que la fase blástica también es reconocida como la forma aguda de la enfermedad (4,6,11), mientras que las recaídas se refieren a la falla o resistencia al tratamiento, determinados por las respuestas hematológica, citogenética o molecular (15) descritas en la tabla 1, las cuales implican el cambio de tratamiento, es decir el paso a una segunda línea, lo cual es también se abordó en el alcance del posicionamiento. Sin embargo, los estudios que cumplieron los criterios de elegibilidad proporcionaron información solamente sobre la efectividad y seguridad, comparando entre sí los ITK, para el tratamiento de primera y segunda línea en la fase crónica.

Por lo tanto, las tablas presentadas a continuación dan cuenta del ejercicio de posicionamiento para la primera y segunda línea de la fase crónica de la enfermedad.

Tabla 54. Resultados de la votación individual y final para el posicionamiento terapéutico de Inhibidores de la Tirosina Quinasa para la primera línea de tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica

Experto	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib
1	Posición 3	Posición 2	Posición 1
2	Posición 1	Posición 2	Posición 3
3	Posición 3	Posición 1	Posición 2
4	Posición 1	Posición 2	Posición 2
5	Posición 1	Posición 3	Posición 2
Posición final (Regla de Borda)	1 (9)	2 (10)	3 (10)

Fuente: elaboración propia

En este caso, las opciones dasatinib y nilotinib tuvieron la misma puntuación (10 puntos). Por lo tanto se decidió su posición por medio del costo del tratamiento farmacológico anual (dasatinib: \$ 61.867.051 versus nilotinib: \$ 84.291.295).

Tabla 55. Resultados de la votación individual y final para el posicionamiento terapéutico de Inhibidores de la Tirosina Quinasa para la segunda línea de tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica

Experto	Dasatinib	Nilotinib	Bosutinib	Ponatinib
1	Posición 1	Posición 2	Posición 4	Posición 3
2	Posición 1	Posición 2	Posición 4	Posición 3
3	Posición 4	Posición 1	Posición 2	Posición 3
4	Posición 1	Posición 1	Posición 2	Posición 3

5	Posición 2	Posición 1	Posición 3	Posición 4
Posición final (Regla de Borda)	Posición 2 (9)	Posición 1 (7)	Posición 3 (15)	Posición 4 (16)

Fuente: elaboración propia

6.2.2 Fase acelerada y fase blástica

Como se indicó en el apartado 4.3.3.3, se realizó una búsqueda de alta sensibilidad para estudios que proporcionaran evidencia de comparaciones entre las tecnologías de interés para realizar el ejercicio de posicionamiento terapéutico de ITK en estas fases de la LMC. Estos son los tipos de estudio que dan cuenta de la efectividad de los ITK y permiten posicionarlos al permitir obtener medidas de efecto que dan cuenta de sus diferencias en los desenlaces seleccionados como críticos. Sin embargo, no se encontraron estudios integrativos o ECA que cumplieran criterios de elegibilidad y permitieran ser seleccionados para determinar la efectividad comparativa entre imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib o ponatinib para ninguno de los desenlaces.

Por esta razón además de los argumentos expresados en el primer panel de expertos, según los cuales la elección del tratamiento depende de consideraciones clínicas específicas, así como de la respuesta al tratamiento previo de los pacientes, no fue posible realizar un ejercicio de posicionamiento de las moléculas para estas fases.

6.3 Recomendación de posicionamiento terapéutico

Con base en el proceso previamente descrito, se generó la recomendación en la cual se presentan los resultados del posicionamiento terapéutico en una escala ordinal, según su relevancia terapéutica, la opinión de los expertos, perfil de efectividad, seguridad y costos:

Tabla 56. Posicionamiento terapéutico

Línea de tratamiento	Tecnología	Posición
Primera línea	Imatinib	Posición 1
	Dasatinib	Posición 2
	Nilotinib	Posición 3
Segunda línea	Nilotinib	Posición 1
	Dasatinib	Posición 2
	Bosutinib	Posición 3
	Ponatinib	Posición 4

Fuente: elaboración propia

Otros resultados del informe de posicionamiento

En relación con la evaluación de efectividad y seguridad para las fases blástica y acelerada no se encontró evidencia que permitiera realizar un ejercicio de posicionamiento, dada la ausencia de estudios comparativos entre los diferentes medicamentos. La literatura disponible es de estudios de un solo brazo.

De manera similar, para el desenlace Remisión Libre de Tratamiento tampoco se encontró evidencia comparativa y los estudios disponibles son cohortes de seguimiento de un solo brazo y de tipo descriptivo, no experimental.

Para los resultados de la segunda línea de tratamiento, la evidencia disponible es limitada, y aunque se cuenta con ensayos clínicos aleatorizados, las comparaciones son limitadas, y los estudios disponibles presentaron un riesgo de sesgo no claro.

6.4 Conclusiones y consideraciones adicionales del posicionamiento terapéutico

La mayoría de la evidencia disponible para evaluar la efectividad y seguridad de los ITK se encontró en el tratamiento de la fase crónica de primera línea. En este ejercicio de posicionamiento pudo observarse que el nilotinib y el dasatinib mostraron mayor frecuencia de respuestas citogenéticas y moleculares que el imatinib; sin embargo, en relación con los desenlaces de supervivencia global o libre de progresión no se observaron diferencias entre las moléculas. En relación con la segunda línea de tratamiento, también se observó una mayor frecuencia de respuestas citogenéticas en el dasatinib comparado con el imatinib, aunque no siempre entre nilotinib e imatinib. En cuanto a la evaluación de seguridad los resultados disponibles mostraron menores frecuencias de eventos adversos (o eventos adversos serios, leucopenia, eventos arteriales oclusivos, derrame pleural) en el tratamiento con imatinib.

Los resultados de la evaluación económica se presentan en dos grupos de comparación. En el primero la alternativa dasatinib no es una estrategia costo-efectiva en comparación con el imatinib. En el segundo, el nilotinib no es una estrategia costo-efectiva comparada con imatinib. Estas conclusiones se presentan teniendo en cuenta que, tanto dasatinib como nilotinib son alternativas más costosas y más efectivas, así como, su razón de costo-efectividad incremental está por encima del umbral de disponibilidad a pagar para el país (que está entre uno y tres PIB per cápita, es decir, hasta \$59.086.853: 3.288 millones para dasatinib y 274 millones para nilotinib).

En cuanto a las limitaciones de la evaluación económica, hay dos aspectos que fueron relevantes para determinar el alcance de la evaluación económica. En primer lugar fue posible incluir todas las fases de leucemia mieloide crónica, es decir, fase blástica y acelerada. No se encontraron estudios integrativos o ECA que cumplieran criterios de elegibilidad y permitieran ser seleccionados para determinar la efectividad comparativa entre las alternativas de tratamiento para ninguno de los desenlaces. En segundo lugar, no fue posible realizar una evaluación económica completa para los medicamentos de segunda línea que corresponden a dasatinib, nilotinib, ponatinib y bosutinib. Los hallazgos de efectividad y seguridad no presentan información relacionada con desenlaces en salud relevantes como supervivencia global o progresión de la enfermedad. De igual manera, las conclusiones del cuarto y último panel de expertos temáticos, no consideró pertinente evaluar un modelo de decisión solo para eventos adversos evitados.

La votación anónima realizada por los expertos temáticos posicionó como tratamientos de primera línea al imatinib, seguido por el dasatinib y luego por el nilotinib. En cuanto a la segunda línea se posicionó como primera opción de tratamiento al nilotinib, seguido por dasatinib, luego por ponatinib y finalmente por bosutinib.

En relación con la fase acelerada y la fase blástica (considerada también como la fase aguda de la enfermedad), dada la ausencia de evidencia comparativa para evaluar la efectividad de los tratamientos, la elección de la opción terapéutica adecuada dependerá de consideraciones clínicas específicas en cada paciente y del tratamiento previo que ha recibido.

Como parte de las consideraciones especiales, fue planteado por algunos de los expertos clínicos que se debe siempre tener en cuenta algunos aspectos propios del paciente, de su respuesta terapéutica y de sus riesgos individuales para la toma de decisión sobre la terapia a indicar y no exclusivamente los criterios de costo-efectividad. Por ejemplo, en la primera línea, imatinib puede ser más costo-efectivo; sin embargo, esto no se puede generalizar a todos los pacientes, ya que aquellos de riesgo intermedio y alto riesgo por SOKAL o EUTOS no deben recibir imatinib en primera línea, ya que en este grupo su uso se relaciona con mayor riesgo de progresión a fase blástica y fase acelerada. Por lo tanto, el uso de esta intervención como primera opción sería aplicable a pacientes de bajo riesgo.

Los escenarios de selección de la intervención para pacientes que reciben ITK de segunda generación como primera opción, están justificados en las comorbilidades y características clínicas del paciente, que son consideraciones más allá de la costo-efectividad o efectividad exclusivamente.

En segunda línea hay consideraciones similares; la decisión se basa en el ITK que recibió en primera línea, la razón del cambio y las comorbilidades, por lo cual debe siempre tenerse en cuenta estas características para tomar una decisión adecuada en la selección entre nilotinib y dasatinib. Por otra parte, en aquellos pacientes en los que se confirme la ausencia de mutación T315i, ponatinib puede ser la tercera opción, sin embargo, en pacientes con la mutación confirmada es la primera opción terapéutica en segunda línea.

En todos los casos, es necesario que toda la información que se presenta en este informe y que se concluye del mismo, sea acompañado del juicio clínico de acuerdo a los perfiles de los pacientes considerando sus características particulares y es necesario que el proceso de prescripción siga las recomendaciones vigentes de Guías de Práctica Clínica basadas en evidencia tanto el territorio nacional como internacionales.

Una de las limitaciones relevantes de este posicionamiento terapéutico tiene que ver con la evidencia escasa para evaluar la efectividad comparativa de las tecnologías de interés para ciertos desenlaces definidos por el panel de expertos como críticos en el tratamiento de los pacientes con LMC, especialmente para aquellos con necesidad de segunda línea de tratamiento (recaída). Los escasos ensayos clínicos aleatorizados que cumplieron criterios de elegibilidad no involucran todas las moléculas de interés, lo que limita además el uso de técnicas de análisis estadístico

como el metaanálisis en red que pudieran brindar evidencia indirecta útil para el ejercicio de posicionamiento.

Otra de las limitaciones encontradas es la variabilidad en la definición de desenlaces como la supervivencia libre de progresión en los ensayos clínicos aleatorizados encontrados que evaluaban las tecnologías de interés, lo cual eleva el riesgo de sesgo y heterogeneidad entre los estudios. Finalmente, y no menos importante es la limitación que se presentó para evaluar la efectividad de los ITK comparados entre ellos mismos de acuerdo con el riesgo de progresión de los pacientes por escasa o nula disponibilidad de estudios que abordaran este análisis por subgrupos en los estudios primarios o secundarios.

7 Referencias bibliográficas

1. Cañón Betancourt LA, Pinzón Flórez CE, Avellaneda P, Rodríguez E, Basto S, Vanegas Escamilla EP. Marco de referencia, proceso y procedimientos del posicionamiento terapéutico en el sistema de salud colombiano. Bogotá D.C., Colombia: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; 2018.
2. World Health Organization. Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud. OPS, Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud; 1995.
3. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología. Guía de Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblásticas y mieloide en población mayor de 18 años. Bogotá, Colombia; 2017.
4. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. Am J Hematol. 2018 Mar 1;93(3):442–59.
5. Höglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. Ann Hematol. 2015;94(2):241–7.
6. Martha Alvarado Ibarra D, México de. 34 Correspondencia Consenso de leucemia mieloide crónica por hematólogos del ISSSTE. Vol. 17, Rev Hematol Mex. 2016 ene. 2016.
7. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen JJWM, Hjorth-Hansen H, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol [Internet]. 2017;28(Supplement 4):iv41–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx219>
8. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Vol. 34, Leukemia. Springer Nature; 2020. p. 966–84.
9. Osorio S, Casado LF, Giraldo P, Maestro B, Andrade M, Redondo S, et al.

- Leucemia mieloide crónica en España: sus características de presentación han cambiado. Sección española del registro poblacional EUTOS. Rev Clin Esp [Internet]. 2016;216(6):293–300. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2016.03.001>
10. Instituto Nacional de Cancerología. Anuario estadístico 2019 [Internet]. Bogotá D.C.; 2021. Available from: https://www.cancer.gov.co/recursos_user/files/libros/archivos/Anuario_INC_2019_FINAL.pdf
 11. Apperley JF. Chronic myeloid leukaemia. In: The Lancet. Lancet Publishing Group; 2015. p. 1447–59.
 12. Alvarado Ibarra M, Cardiel Silva M, García Camacho A, González González L, Hernández Ruiz E, Leyto Cruz F, et al. Consenso de leucemia mieloide crónica por hematólogos del ISSSTE. Rev Hematol Mex 2016 ene. 2016;17(1):34–62.
 13. Haznedaroğlu İC, Kuzu I, İlhan O. Who 2016 definition of chronic myeloid leukemia and tyrosine kinase inhibitors. Turkish J Hematol. 2020;37(1):42–7.
 14. Beligoy L, Bendek G, Bengió R, Laura B, Enrico A, Franceschi E, et al. Leucemia mieloide crónica. Guías de Diagnostico y Tratamiento. Soc Argentina Hematol Guías Diagnóstico y Trat. 2019;18(5):461–80.
 15. Network NCC. NCCN Guidelines Versión 3.2021. Chronic myeloid leukemia. Vol. 3, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Chronic. 2021. p. 47.
 16. Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, Lindoerfer D, Burgstaller S, Sertic D, et al. The EUTOS population-based registry: Incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. Leukemia. 2015;29(6):1336–43.
 17. Hijiya N, Schultz KR, Metzler M, Millot F, Suttorp M. Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. Blood. 2016;127(4):392–9.
 18. Bavaro L, Martelli M, Cavo M, Soverini S. Mechanisms of disease progression and resistance to tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia: An update. Int J Mol Sci. 2019;20(24):1–23.
 19. Cuellar S, Vozniak M, Rhodes J, Forcello N, Olszta D. BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors for the treatment of chronic myeloid leukemia. J Oncol Pharm Pract. 2018;24(6):433–52.
 20. Richard A Van Etten. Overview of the treatment of chronic myeloid leukemia. UpToDate. 2015;1–27.
 21. Negrin RS SC. Treatment of chronic myeloid leukemia in accelerated phase. UpToDate. 2016;1–20.
 22. Terapias dirigidas contra el cáncer - Instituto Nacional del Cáncer.
 23. Ministerio de salud y Protección Social. Guía de práctica clínica para la

- detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblásticas y mieloide en población mayor de 18 años. Vol. 126, Circulation. 2017. 37 p.
24. Rubio ED. Nuevas dianas terapéuticas en cáncer: fármacos frente a los receptores de tirosina quinasa.
25. Wallerand Hervé, Robert Grégoire, Bernhard Jean-Christophe, Ravaud Alain PJ-J. Inhibidores de la tirosin-quinasa en el tratamiento del cáncer de vejiga músculo-infiltrante y el cáncer de próstata hormono-refractario. Arch Esp Urol [Internet]. 2010;63(9):773–87.
26. Ministerio de de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica (GPC) para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años. 2017. 53 p.
27. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics. ATC/DDD Index 2021. 2021.
28. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics. ATC/DDD Index 2020. 2020.
29. UpToDate. Imatinib: Drug information. 2021;(Cml):1–52.
30. UpToDate. Dasatinib: Drug information. 2021;(Cml):1–30.
31. UpToDate. Nilotinib: Drug information. 2021;1–45.
32. Agencia Europea de Medicamentos. Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto Nilotinib. 2014;1–33.
33. UpToDate. Bosutinib: Drug information. 2021;(Cortes 2011):1–15.
34. Jorge E Cortes, Hagop M Kantarjian, Tim H Brümmendorf, Dong-Wook Kim, Anna G Turkin, Zhi-Xiang Shen, Ricardo Pasquini, H Jean Khoury, Steven Arkin, Angela Volkert, Nadine Besson, Richat Abbas, Junyuan Wang, Eric Leip CG-P. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome–positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. Blood. 2011;118(17):4567–.
35. Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, Dyagil I, Griskevicius L, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: Results from the BELA trial. J Clin Oncol. 2012;30(28):3486–92.
36. UpToDate. Ponatinib: Drug information Brand Names. 2021;1–23.
37. Wolters Kluwer. Lexicomp ®: Evidence-Based Drug Referential Solutions. 2021.
38. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). CIMA: Centro de información de medicamentos - Buscador para profesionales sanitarios.
39. Ministerio de Salud y Protección Social - Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS. Medicamentos a un clic. 2020.

40. Drugs.com. Drug Interactions Checker. 2020.
41. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Consulta datos de productos. 2021.
42. Schünemann H, Brožek J, Guyatt G OA. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. GRADE Work Gr. 2013;
43. Gopalakrishna G, Mustafa RA, Davenport C, Scholten RJPM, Hyde C, Brozek J, et al. Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2014;67(7):760–8. Available from: <https://www.jclinepi.com/action/showPdf?pii=S0895-4356%2814%2900044-4>
44. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C., Colombia; 2020.
45. University McMaster. Search Filters for MEDLINE in Ovid Syntax and the PubMed translation [Internet]. 2016. p. Health InformationResearch Unit. Available from: https://hiru.mcmaster.ca/hiru/hiru_hedges_medline_strategies.aspx
46. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009 Aug;151(4):W65-94.
47. Group CBM. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials. 2020.
48. Fachi MM, Tonin FS, Leonart LP, Rotta I, Fernandez-Llimos F, Pontarolo R. Haematological adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukaemia: A network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(10):2280–91.
49. Fachi MM, Tonin FS, Leonart LP, Aguiar KS, Lenzi L, Figueiredo BC, et al. Comparative efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukaemia: A systematic review and network meta-analysis. *Eur J Cancer* [Internet]. 2018;104:9–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.08.016>
50. Chen KK, Du TF, Wu KS, Yang W. First-line treatment strategies for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: A network meta-analysis. *Cancer Manag Res* [Internet]. 2018;10:3891–910. Available from: file:///C:/Users/Dr. Montalvo/Desktop/Mis Documentos/Laborales/IETS/LMC - Documentos técnicos/Bibliografía/ITK/1era Línea/Chen 2018.pdf
51. Firwana B, Sonbol MB, Diab M, Raza S, Hasan R, Yousef I, et al. Tyrosine kinase inhibitors as a first-line treatment in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: A mixed-treatment comparison. *Int J Cancer* [Internet]. 2016;138(6):1545–53. Available from: file:///C:/Users/Dr. Montalvo/Desktop/Mis Documentos/Laborales/IETS/LMC - Documentos

técnicos/Bibliografía/ITK/1era Línea/Firwana 2016.pdf

52. Tang L, Zhang H, Peng Y-Z, Li C-G, Jiang H-W, Xu M, et al. Comparative efficacy and tolerability of front-line treatments for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: An update network meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019;19(1).
53. Vener C, Banzi R, Ambrogi F, Ferrero A, Saglio G, Pravattoni G, et al. First-line imatinib vs second- and third-generation TKIs for chronic-phase CML: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2020;4(12):2723–35.
54. Wang Z, Wang X, Wang Z, Feng Y, Jia Y, Jiang L, et al. Comparison of Hepatotoxicity Associated With New BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors vs Imatinib Among Patients With Chronic Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw open*. 2021;4(7):e2120165–e2120165.
55. Pan P, Wang L, Wang Y, Shen L, Zheng P, Bi C, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of -New-Generation Tyrosine Kinase Inhibitors versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid. *Acta Haematol*. 2019;143(3):1–13.
56. Haguet H, Graux C, Mullier F, Dogné J-M, Douxfils J. Long-term survival, vascular occlusive events and efficacy biomarkers of first-line treatment of CML: A meta-analysis. *Cancers (Basel)*. 2020;12(5).
57. Gurion R, Raanani P, Vidal L, Leader A, Gafter-Gvili A. First line treatment with newer tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia associated with deep and durable molecular response - systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* [Internet]. 2016;55(9):1077–83. Available from: file:///C:/Users/Dr. Montalvo/Desktop/Mis Documentos/Laborales/IETS/LMC - Documentos técnicos/Bibliografía/ITK/1era Línea/Gurion 2016.pdf
58. Yun S, Vincelette ND, Segar JM, Dong Y, Shen Y, Kim D-W, et al. Comparative Effectiveness of Newer Tyrosine Kinase Inhibitors Versus Imatinib in the First-Line Treatment of Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia Across Risk Groups: A Systematic Review and Meta-Analysis of Eight Randomized Trials. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 2016;16(6):e85-94. Available from: file:///C:/Users/Dr. Montalvo/Desktop/Mis Documentos/Laborales/IETS/LMC - Documentos técnicos/Bibliografía/ITK/1era Línea/Yun 2016.pdf
59. Douxfils J, Haguet H, Mullier F, Chatelain C, Graux C, Dogné JM. Association between BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia and cardiovascular events, major molecular response, and overall survival. *JAMA Oncol* [Internet]. 2016;2(5):625–32. Available from: file:///C:/Users/Dr. Montalvo/Desktop/Mis Documentos/Laborales/IETS/LMC - Documentos técnicos/Bibliografía/ITK/1era Línea/Douxfils 2016.pdf
60. Xie B, Gao M, Hu L, Kong Y, Gao L, Wang H, et al. Efficacy and safety of

- tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia: A meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* [Internet]. 2016;9(2):1815–21. Available from: file:///C:/Users/Dr. Montalvo/Desktop/Mis Documentos/Laborales/IETS/LMC - Documentos técnicos/Bibliografía/ITK/1era Línea/Xie 2016.pdf
61. Haguet H, Douxflis J, Mullier F, Chatelain C, Graux C, Dogné J-M. Risk of arterial and venous occlusive events in chronic myeloid leukemia patients treated with new generation BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2017;16(1):5–12. Available from: file:///C:/Users/Dr. Montalvo/Desktop/Mis Documentos/Laborales/IETS/LMC - Documentos técnicos/Bibliografía/ITK/1era Línea/Haguet 2016.pdf
 62. Hoffmann VS, Hasford J, Deininger M, Cortes J, Baccarani M, Hehlmann R, et al. Systematic review and meta-analysis of standard-dose imatinib vs. high-dose imatinib and second generation tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 2017;143(7):1–8. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/2cb1b797be02958efb0e590ec75e2a16c0b761c6>
 63. Cortes JE, Muresan B, Mamolo C, Cappelleri JC, Crescenzo RJ, Su Y, et al. Matching-adjusted indirect comparison of bosutinib, dasatinib and nilotinib effect on survival and major cytogenetic response in treatment of second-line chronic phase chronic myeloid leukemia. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(9):1615–22.
 64. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N, Rousselot P, Holowiecki J, Jootar S, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: A randomized phase 2 trial. *Blood* [Internet]. 2007;109(12):5143–50. Available from: file:///C:/Users/Dr. Montalvo/Desktop/Mis Documentos/Laborales/IETS/LMC - Documentos técnicos/Bibliografía/ITK/ECA/ECA 2a línea/ECAs 2a línea incluidos/Kantarjian 2007 dasa vs ima hd.pdf
 65. Kantarjian H, Pasquini R, Lévy V, Jootar S, Holowiecki J, Hamerschlak N, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily: Two-year follow-up of a randomized phase 2 study (START-R). *Cancer* [Internet]. 2009;115(18):4136–47. Available from: file:///C:/Users/Dr. Montalvo/Desktop/Mis Documentos/Laborales/IETS/LMC - Documentos técnicos/Bibliografía/ITK/ECA/ECA 2a línea/ECAs 2a línea incluidos/Kantarjian 2009 dasa hd vs ima.pdf
 66. Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, Réa D, Dorlhiac-Llacer PE, Milone JH, et al. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2008;26(19):3204–12.
 67. Shah NP, Kim DW, Kantarjian H, Rousselot P, Llacer PED, Enrico A, et al. Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves

- rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or int. *Haematologica*. 2010;95(2):232–40.
68. Shah NP, Guilhot F, Cortes JE, Schiffer CA, Le Coutre P, Brümmendorf TH, et al. Long-term outcome with dasatinib after imatinib failure in chronic-phase chronic myeloid leukemia: Follow-up of a phase 3 study. *Blood* [Internet]. 2014;123(15):2317–24. Available from: file:///C:/Users/Dr. Montalvo/Desktop/Mis Documentos/Laborales/IETS/LMC - Documentos técnicos/Bibliografía/ITK/ECA/ECA 2a linea/ECAs 2a línea incluidos/Shah 2014 - START-R.pdf
 69. Shah NP, Rousselot P, Schiffer C, Rea D, Cortes JE, Milone J, et al. Dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034. *Am J Hematol*. 2016;91(9):869–74.
 70. Lee SE, Choi SY, Kim SH, Jootar S, Kim HJ, Sohn SK, et al. Comparative analyses of nilotinib versus high-dose imatinib versus sustained standard-dose imatinib in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia following suboptimal molecular response to first-line imatinib. *Leuk Res*. 2018;70(June):100–5.
 71. Saglio G, Kim D-W, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2251–9.
 72. Etienne G, Guilhot J, Rea D, Rigal-Huguet F, Nicolini F, Charbonnier A, et al. Long-term follow-up of the French Stop Imatinib (STIM1) study in patients with chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2017;35(3):298–305.
 73. Radich JP, Kopecky KJ, Appelbaum FR. A randomized trial of dasatinib 100 mg versus imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Transfuzie a Hematol Dnes*. 2013;19(1):53.
 74. Shah NP, García-Gutiérrez V, Jiménez-Velasco A, Larson S, Saussele S, Rea D, et al. Dasatinib discontinuation in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia and stable deep molecular response: the DASFREE study. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(3):650–9.
 75. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boqué C, et al. Final 5-year study results of DASISION: The dasatinib versus imatinib study in treatment-Naïve chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2333–40.
 76. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. 2016;30(5):1044–54.

77. Gambacorti-Passerini C, Cortes JE, Lipton JH, Dmoszynska A, Wong RS, Rossiev V, et al. Safety of bosutinib versus imatinib in the phase 3 BELA trial in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2014;89(10):947–53.
78. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol*. 2020;95(6):691–709.
79. Mitchell S, Ferdinand, Tumor, Batson S. Treatments for chronic myeloid leukemia: a qualitative systematic review. *J Blood Med*. 2012;51.
80. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Bogotá D.C: IETS; 2014.
81. Darbà J, Kaskens L, Abecassis M, Carrasco J, Vitorino R, Taylor M. Coste-efectividad de dasatinib frente a dosis altas de imatinib y nilotinib en pacientes con leucemia mieloide crónica resistente a la dosis estándar de imatinib en Portugal. *PharmacoEconomics Spanish Res Artic*. 2014 Sep;11(3):73–83.
82. Yamamoto C, Nakashima H, Ikeda T, Kawaguchi S, Toda Y, Ito S, et al. Analysis of the cost-effectiveness of treatment strategies for CML with incorporation of treatment discontinuation. *Blood Adv*. 2019 Nov;3(21):3266–77.
83. Nguyen JT, Cole AL, Leech AA, Wood WA, Dusetzina SB. Cost-Effectiveness of First-Line Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy Initiation Strategies for Chronic Myeloid Leukemia. *Value Heal*. 2020 Oct;23(10):1292–9.
84. Muresan B, Mamolo C, Cappelleri JC, Postma MJ, Heeg B. Cost-Effectiveness of Bosutinib for the Treatment of Adult Patients with Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia in the Second-Line Setting. *Appl Health Econ Health Policy*. 2021 Jul;(0123456789).
85. Bonifacio M, Maheshwari V, Tran D, Agostoni G, Filioussi K, Viana R. Economic Model to Evaluate the Cost-Effectiveness of Second-Line Nilotinib Versus Dasatinib for the Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Chronic Myeloid Leukemia (CML-CP) in Italy. *PharmacoEconomics - Open*. 2021 Jul;(0123456789).
86. Padula W V., Larson RA, Dusetzina SB, Apperley JF, Hehlmann R, Baccarani M, et al. Cost-effectiveness of Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment Strategies for Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase After Generic Entry of Imatinib in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2016 Jul;108(7):djw003.
87. Rochau U, Kluibenschaedl M, Stenehjelm D, Kuan-Ling K, Radich J, Oderda G, et al. Effectiveness and Cost-Effectiveness of Sequential Treatment of Patients with Chronic Myeloid Leukemia in the United States: A Decision Analysis. *Leuk Res Treatment*. 2015 Dec;2015(Cml):1–12.
88. Adel A, Abushanab D, Hamad A, Abdulla M, Izham M, Yassin M. Assessment of Dasatinib Versus Nilotinib as Upfront Therapy for Chronic Phase of Chronic Myeloid Leukemia in Qatar: A Cost-Effectiveness Analysis. *Cancer Control*. 2021 Jan;28:107327482110017.

89. Loveman E, Cooper K, Bryant J, Colquitt J, Frampton G, Clegg A. Dasatinib, high-dose imatinib and nilotinib for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2012 May;16(23):1–137.
90. Ghatnekar O, Hjalte F, Taylor M. Cost-effectiveness of dasatinib versus high-dose imatinib in patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML), resistant to standard dose imatinib – a Swedish model application. *Acta Oncol (Madr)*. 2010 Aug;49(6):851–8.
91. Rogers G, Hoyle M, Thompson Coon J, Moxham T, Liu Z, Pitt M, et al. Dasatinib and nilotinib for imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2012 Apr;16(22):1–265.
92. Kulpeng W, Sompitak S, Jootar S, Chansung K, Teerawattananon Y. Cost-Utility Analysis of Dasatinib and Nilotinib in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Refractory to First-Line Treatment With Imatinib in Thailand. *Clin Ther*. 2014 Apr;36(4):534–43.
93. Gordoís A, Scuffham P, Warren E, Ward S. Cost–utility analysis of imatinib mesilate for the treatment of advanced stage chronic myeloid leukaemia. *Br J Cancer*. 2003 Aug;89(4):634–40.
94. Whalen J, Stillman I, Ambavane A, Felber E, Makenbaeva D, Bolinder B. Cost-effectiveness analysis of second-line tyrosine kinase inhibitor treatment for chronic myelogenous leukemia. *J Med Econ*. 2016 May;19(5):445–61.
95. Li N, Zheng B, Cai H-F, Yang J, Luo X-F, Weng L-Z, et al. Cost Effectiveness of Imatinib, Dasatinib, and Nilotinib as First-Line Treatment for Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia in China. *Clin Drug Investig*. 2018 Jan;38(1):79–86.
96. Orozco JJ, Valencia JE, Aiello E, Caputo M. PCN6 Evaluación Económica Del Dasatinib En El Tratamiento De La Leucemia Mieloide Crónica En Pacientes Resistentes Al Imatinib En Chile. *Value Heal*. 2011 Nov;14(7):A543.
97. Romero M, Chávez D, De los Ríos M, Alvis-Guzmán N. Análisis de costo-efectividad de nilotinib, dasatinib e imatinib como terapia de primera línea en leucemia mieloide crónica en Colombia, 2012. *Biomédica*. 2013 Aug;34(1):48.
98. SISMED - Sistema de Información de Precios de Medicamentos. Pages - SISMED - Sistema de Información de Precios de Medicamentos.
99. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Sistema de Trámites en Línea - Consultas Públicas.
100. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJNM, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: Reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2012;12.

101. Drevon D, Fursa SR, Malcolm AL. Intercoder reliability and validity of WebPlotDigitizer in extracting graphed data. *Behav Modif.* 2017 Mar;41(2):323–39.
102. Rohatgi A. Webplotdigitizer: Version 4.4. 2021.
103. National Library of Medicine (U.S.). A Phase III Study of Dasatinib vs Imatinib in Patients With Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia (DASISION). Identifier: NCT00481247; 2017.
104. DANE. Producto Interno Bruto (PIB). Cuentas Nacionales Anuales.
105. Borda J. Mémoire sur les élections au scrutin. París: Historie de l'Academie Royale des Sciences; 1784.
106. Nitzan S, Rubinstein A. A Further Characterization of Borda Ranking Method. *Public Choice.* 1981;36(1):153–8.
107. Saari D. Basic geometry of voting. Berlín: Springer-Verlag; 1995.
108. Dummett M. The Borda count and agenda manipulation. *Soc Choice Welfare.* 1998;15:289–296.
109. García-Lapresta JL, Martínez-Panero M. Borda Count Versus Approval Voting: A Fuzzy Approach. *Public Choice.* 2002 Jul;112(1/2):167–84.
110. García J, Martínez M. Extensiones discretas de la regla de borda: un estudio comparativo. 2003.