



ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

Bogotá D.C., Septiembre 3 de 2015



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL
Radicado No: 201542301565882
DEST: 2400 D. MEDICAMENTOS REM: ASOCIACION COL
2015-09-04 09:01 Fol: 1 Anex: 5 Desc Anex:
Consulte su trámite en <http://www.minsuhsud.gov.co> Cód verif: f2b92

ACHO-2006-15

Señores
MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL
Atn. Dr. Javier Humberto Guzmán Cruz
Secretario Técnico del Comité Técnico para la Declaratoria de Interés Público
Director de Medicamentos y Tecnologías en Salud
Bogotá

ASUNTO: RESPUESTA A RADICADO No. 201524001072861.

Cordial saludo Dr. Guzmán:

Con el presente nos permitimos dar respuesta al oficio del asunto, sobre el uso e importancia del Imatinib en la práctica clínica; para lo cual anexamos concepto basado en la evidencia científica, debidamente soportada con bibliografía.

Atentamente,

Carmen Rosales O.

CARMEN ROSALES OLIVEROS
Presidenta

Anexo: 5 folios



IMPORTANCIA DEL IMATINIB

El Imatinib es de gran importancia en la práctica clínica, especialmente en LMC y LLA Filadelfia positivo, convirtiéndose en el tratamiento que ha demostrado modificación del pronóstico en los pacientes que inician su uso, Pero estas no son las únicas, existen otras indicaciones de tratamiento, se trata de enfermedades complejas, para las cuales puede no haber más opciones de tratamiento, o las existentes son menos efectivas o con mayores efectos secundarios. Es importante destacar que es un medicamento del cual, los médicos tienen una amplia experiencia en su formulación y manejo de efectos secundarios, dado el tiempo transcurrido desde su introducción en el país.

Es el tratamiento de escogencia en las siguientes patologías:

1. Leucemia Mieloide Crónica fase crónica, acelerada y blastica:

El Imatinib es un inhibidor de la tirosinkinasa del BCR/ABL, esta mutación es el punto central en la patogénesis de la Leucemia Mieloide Crónica (LMC). El BCR/ABL, codifica la proteína p210^{BCR-ABL} que produce no regulación de la actividad de tirosinkinasa la cual es necesaria y suficiente para tener actividad que da inicio a la leucemia. El Imatinib inhibe competitivamente la interacción del ATP con esta proteína inhibiendo la habilidad de fosforilarse. Los resultados obtenidos de los estudios clínicos de Imatinib, en sus inicios hizo que rápidamente la FDA aprobara el uso de este medicamento en pacientes con LMC. El estudio más importante en relación al tema es el estudio IRIS, estudio aleatorizado que comparó Imatinib con Interferon mas Ara-C en pacientes recién diagnosticados. Mostró en el seguimiento a 8 años, supervivencia para los pacientes que reciben Imatinib del 85%, y si solo se consideran las muertes relacionadas con la LMC, la supervivencia global fue del 93%. En el momento hay cientos de miles de pacientes en tratamiento en el mundo y tienen más de una década tomando el medicamento. Siendo un inhibidor de tirosinkinasa altamente efectivo para el 60% de los pacientes con LMC, pobremente tolerado en el 20%, y no alcanzan una respuesta adecuada o no mantienen una respuesta optima en el 20%.

En la actualidad existen nuevos inhibidores de tirosikinasa (2da. generación), ahora aprobados para uso en primera línea de LMC fase crónica en pacientes recién diagnosticados, sin embargo el Imatinib continua siendo una buena escogencia en esta indicación, teniendo en cuenta edad, comorbilidades y el riesgo de transformación a fase acelerada o blástica.

En el mundo se encuentra para uso en LMC fase crónica, fase acelerada y blástica con recomendación IA, según guías de manejo: NCCN, Leukemia Net, y Cochrane Library

Cochrane Library: **Imatinib for treating patients with chronic myelogenous leukemia**
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008259/full>

GuíasLMC LeukemiaNet:

<http://www.leukemia->

[net.org/content/leukemias/cml/recommendations/e8078/infoboxContent10434/PocketCard_UPD](http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/recommendations/e8078/infoboxContent10434/PocketCard_UPD)



ATE2013_ESPANOL.pdf

Guías NCCN:

https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf

En Colombia se encuentra definido su uso en las guías de LMC en el vínculo <http://www.guiasleucemiayinformacolombia.leonardoenciso.com> escogiendo las recomendaciones finales: Guía de Leucemia Mieloide Crónica en población mayor de 18 años.

2. Leucemia Linfode Aguda Filadelfia positivo:

EL Imatinib es un inhibidor de la tirosinkinasa del BCR/ABL. En este caso el BCR/ABL, codifica la proteína p190^{BCR-ABL} que produce no regulación de la actividad de tirosinkinasa la cual tiene actividad que da inicio a la leucemia.

La Leucemia Linfode Aguda (LLA) Filadelfia positivo tiene una incidencia global en adultos del 20- 25%, incrementando con la edad, siendo en mayores de 50 años hasta un 40% y es el subgrupo de paciente con peor pronóstico. Se asocia a un 10% menos de probabilidad de alcanzar una remisión completa que las LLA Filadelfia negativo. Con medianas de supervivencia de 8 meses sin embargo múltiples estudios con inhibidores de tirosinkinasa han demostrado que con su uso, junto con la quimioterapia, se pueden lograr respuestas iniciales superiores sin aumentar toxicidad.

Resultados de quimioterapia con adición de inhibidor de tirosinkinasa se encuentran en la siguiente tabla:



Table 1. Studies of TKI in de novo Ph⁺ ALL

Study	Study group	Drug, dose, mg	N	CR, %	Transplantation rate %	OS
Published studies						
Thomas ⁸	MD Anderson	Im 400	20	93	50	75% at 20mo
Yanada ²⁹	JALSG	Im 600	80	96	61	75% at 1 year
Wassmann ³⁸	GMALL	Im 4-800	92	95	77	36% (alternating schedule) 43% (concurrent schedule at 2 y)
De Labarthe ³⁹	GRAALL	Im 600	45	96	48	65% at 18 mo
Vignetti ⁴	GIMEMA	Im 800	30	100	N/A	74% at 12 mo
Ottman ²⁷	GMALL	Im 600	55	96 (imatinib) 50 (chemo)	N/A	42% at 24 mo
Ribera ⁴⁰	PETHEMA	Im 400	30	90	70	30% at 4 y
Bassan ⁴¹	NILG	Im	59	92	63	38% at 5 y
Schultz ¹⁴	COG	Im 340/m ²	92	Not stated	N/A*	80% (EFS) at 3 y
Ravandi ⁹	MD Anderson	Das 50 bd (or 100 od)	35	94	N/A as not part of protocol	64% at 24 mo
Unpublished studies						
Fielding ¹¹	NCRI/ECOG	Im 600	145	95	44	43% at 3 y
Chalandon ⁵	GRAALL	Im 800	186	100 (imatinib DIV) 96 (imatinib hyper-CVAD)	62	62% at 2 y
Foa ³	GIMEMA	Das 70 bd 12 weeks	48	100	N/S	80,7% at 10 mo
Rousselot ⁶	EWALL	Das 140 od (100 od > 70 y)	71	90	N/A	Median 27.1 mo

JALSG indicates Japanese Adult Leukemia Study Group; NILG, Northern Italian Leukaemia Group; COG, Children's Oncology Group; NCRI/ECOG, UK National Cancer Research Institute/Eastern Cooperative Oncology Group; Im, imatinib; and Das, dasatinib.

Tomado de Acute Lymphoblastic Leukemia ASH educational book 2002, pág. 162.

Las guías de práctica clínica colombianas, indican su uso junto con quimioterapia tan pronto se identifique la presencia del transcrito BCR/ABL. Las guías se encuentran a disposición del Ministerio de Salud, además se puede usar el vínculo ya descrito

Otros vínculos disponibles:

<http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2011/1/361.full.pdf+html>

<http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2010/1/13.full.pdf+html>

3. Mastocitosis Sistémica

Se indica en pacientes con mastocitosis que no son portadores de la mutación D816V de c-Kit o que tienen otra mutación sensible. Los pacientes con la mutación D816V son insensibles a imatinib.

4. Síndrome hipereosinofílico y Leucemia eosinofílica crónica:

Es un grupo de enfermedades raras que se caracterizan por la presencia de eosinófilos en la sangre periférica mayor de 1500 y la evidencia de manifestaciones clínicas en órgano blanco atribuibles a la eosinofilia.



ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

El Imatinib es la droga de elección en eosinofilia clonal, únicamente en presencia de traslocaciones que comprometen PDGFR alfa o beta y en la mutación FIP1L1-PDFGRA.

5. Síndrome mielodisplásico o mieloproliferativo crónico con re-arreglo de FIP1L1-PDGFR α o c-Kit o Filadelfia positivo

Vínculos disponibles:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.22471/full>

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0145212603003722>

6. Dermatofibrosarcomaprotuberans con PDGFB:

Es un tumor fibroblástico de la piel, localmente agresivo con una tendencia a recidiva local pero raramente metastásico. El tratamiento es quirúrgico, tratando de alcanzar la mayor resección del tumor. Imatinib está aprobado en el caso de tumores inoperables, enfermedad recurrente localmente, inoperable y en los casos de metástasis.

Vínculos disponibles:

<http://ico.ascopubs.org/content/20/17/3586.short>

<http://ico.ascopubs.org/content/23/4/866.short>

<http://europepmc.org/abstract/med/1607035>

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962206025321>

<http://ico.ascopubs.org/content/28/10/1772.short>

7. Tumor estromal gastrointestinal(GIST)

Es el más común de los tumores mesenquimatosos primarios del tracto gastrointestinal surgiendo de la célula intestinal de Cajal o su célula madre precursora. La incidencia de GIST en Estados Unidos es de 3000 a 4000 anualmente. GIST usualmente es primario en estomago (60 – 70%), intestino delgado (25-35%), recto y colon (5 a 10%), duodeno 4%. Afecta hombres con una mediana de edad de 55 a 60 años. Caracterizado por la expresión genética de c-Kit.

Se recomienda en Adyuvancia (Post cirugía) y Metastásico 1 línea. Recomendación IA.

Guías NCCN



ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf

Guías ESMO

<http://www.esmo.org/Guidelines/Sarcoma-and-GIST/Gastrointestinal-Stromal-Tumours>

Otras lecturas sugeridas además de los vínculos indicados:

Deininger M, et al. The development of Imatinib as a therapeutic agent for chronic Myeloid Leukemia. *Blood* April 2005. Vol 105, number 7.

Acute Lymphoblastic Leukemia ASH educational book 2002 pag 162.

Kilom Amy. How I treat Hypereosinophilic Syndrome. *Blood* 27 August 2015. Vol 126 N9.

Bhambare M et al, Gastrointestinal stromal tumor presenting as palpable abdominal mass: a rare entity. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. Junio 27 2015. Vol 7 Issue 6