

BOSUTINIB y PONATINIB en Leucemia Mieloide Crónica

BORRADOR PUBLICO

Informe para el grupo GENESIS elaborado según el método y procedimientos de evaluación compartida establecidos por este grupo de trabajo de la SEFH.

Enero 2014

Fecha tope de alegaciones: 19 de Marzo 2014
Fecha redacción final del informe: Abril 2014

ÍNDICE:

Glosario:

Citar este informe como:

Autores/Tutor. Bosutinib y Ponatinib en Leucemia Mieloide Crónica. Enero 2014. Informe compartido del Grupo GENESIS-SEFH (revisor). MADRID: SEFH (ed.), [2013]. ISBN. [Fecha de la consulta].

Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm

También en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>

Este informe utiliza como base para su elaboración el Programa MADRE 4.0¹

[Pulse aquí para instrucciones](#)

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Bosutinib

Indicación clínica solicitada: Tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica con cromosoma Philadelphia positivo (LMC Ph+), en fase crónica (FC), fase acelerada (FA) o fase blástica (FB), tratados previamente con uno o más inhibidores de la tirosina quinasa y para quienes imatinib, nilotinib y dasatinib no se consideran opciones adecuadas de tratamiento

Fármaco: Ponatinib

Indicación clínica solicitada: leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, fase acelerada o fase blástica que sean resistentes a dasatinib o nilotinib; que sean intolerantes a dasatinib o nilotinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o que presenten la mutación T315I.

Autores / Revisores:

Tipo de informe: Borrador público

Declaración de conflicto de Intereses de los autores: Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Informe realizado dentro del programa de informes compartidos del grupo GENESIS-SEFH por considerar los fármacos evaluados como prioritarios (potencial de alto impacto sanitario y económico).

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

3.1 Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico: Bosutinib

Nombre comercial: Bosulif®

Laboratorio: Pfizer

Grupo terapéutico. Denominación: Agentes antineoplásicos: Inhibidores directos de la protein-quinasa. Código ATC: L01XE14

Vía de administración: oral

Tipo de dispensación: Hospitalaria

Información de registro: Aprobación marzo 2013 por EMEA. Aprobado en abril 2013 por AEMPS, pero pendiente comercialización. Vía de registro centralizado. Medicamento huérfano.

Nombre genérico: Ponatinib

Nombre comercial: Iclusig®

Laboratorio: Ariad Pharma LTD

Grupo terapéutico. Denominación: Agentes antineoplásicos: Inhibidores de la protein-quinasa. Código ATC: L01XE24.

Vía de administración: oral

Tipo de dispensación: Hospitalaria

Información de registro: Aprobación julio 2013 por EMEA. Aprobado en septiembre 2013 por AEMPS, pero pendiente comercialización. Vía de registro centralizado. Medicamento huérfano.

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL + IVA
Bosulif® 100 mg comp	28 comp	697792	
Bosulif® 500 mg comp	28 comp	697793	
Iclusig® 15 mg comp	60 comp	699530	
Iclusig® 45 mg comp.	30 comp	699529	

En el momento de la redacción del informe no se encuentran comercializados en España, y por lo tanto no disponen de momento de precios.

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

A fecha julio de 2013 se consultan fuentes secundarias (*Guía Clínica de Actuación en LMC*)².

Definición	Se trata de una enfermedad en la que proliferan de forma excesiva precursores hematopoyéticos provenientes de médula ósea común a las tres series celulares. Las células proliferantes tienen una alteración cromosómica característica, el cromosoma Philadelphia. No es más que una traslocación entre el cromosoma 22 y el 9, y que afecta a los genes BCR y c-abl. Esto da lugar a una tirosina kinasa anormal (bcr-abl) que se encuentra en continua actividad y que afecta a la proliferación celular.
Principales manifestaciones clínicas	Al inicio puede ser asintomática, o de sintomatología inespecífica: astenia, pérdida de peso, molestias abdominales, sudoración nocturna, sensación de saciedad (por engrosamiento esplénico). Visceromegalia (esplenomegalia). Aumento de producción de granulocitos en médula ósea y sangre periférica, leucocitosis, ausencia de actividad de fosfatasa alcalina granulocítica. Las otras series hematológicas (plaquetas y eritrocitos) pueden mostrar alteraciones morfológicas y numéricas.
Incidencia y prevalencia	Incidencia 1-2 casos por 10 ⁵ /habitantes/año. Representa el 15-20 % de leucemias en el adulto. Edad promedio de aparición 53 años. 85% de los pacientes se diagnostican en fase crónica.
Evolución / Pronóstico	En la actualidad y con el uso de los ITK la enfermedad se ha cronificado, (incluso los pacientes con buena respuesta a estos fármacos, tienen expectativa de vida similar a la población sana). El TPH ha quedado en un segundo plano, sólo para aquellos pacientes que no respondan al tratamiento o que se encuentren en fase acelerada o blástica de la enfermedad.
Grados de gravedad / Estadiaje	Evoluciona en tres fases: <ul style="list-style-type: none"> a. Fase crónica: escasas manifestaciones clínicas y que puede durar años (mediana 5-6 años) b. Fase acelerada: aparecen síntomas sistémicos, cambios en la proporción de elementos inmaduros en sangre periférica, aparición de alteraciones citogenéticas. Mediana de duración 6-9 meses. c. Crisis blástica: evolución a leucemia aguda. Mediana de duración 3-6 meses.

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: Evidencias

European LeukemiaNet Recommendations (2013)³

Fase crónica:

1ª línea de tratamiento: Imatinib, nilotinib o dasatinib. En caso de pacientes de alto riesgo, tipificación HLA.

2ª línea de tratamiento por **intolerancia** a primera línea: Cualquiera de los otros ITK no utilizados en primera línea (imatinib, nilotinib, dasatinib)

2ª línea de tratamiento por **fallo** a imatinib: según fármaco de 1ª línea (Considerar aloTPH)

Si 1ª línea Imatinib: Nilotinib o dasatinib o bosutinib o ponatinib.

Si 1ª línea Nilotinib: Dasatinib o bosutinib o ponatinib.

Si 1ª línea Dasatinib: Nilotinib o bosutinib o ponatinib.

3ª línea de tratamiento por fallo y/o intolerancia a dos ITK: Cualquiera de los restantes ITK. AloTPH recomendable.

Cualquier línea de tratamiento en pacientes con mutación T315I: Ponatinib. (Considerar aloTPH)

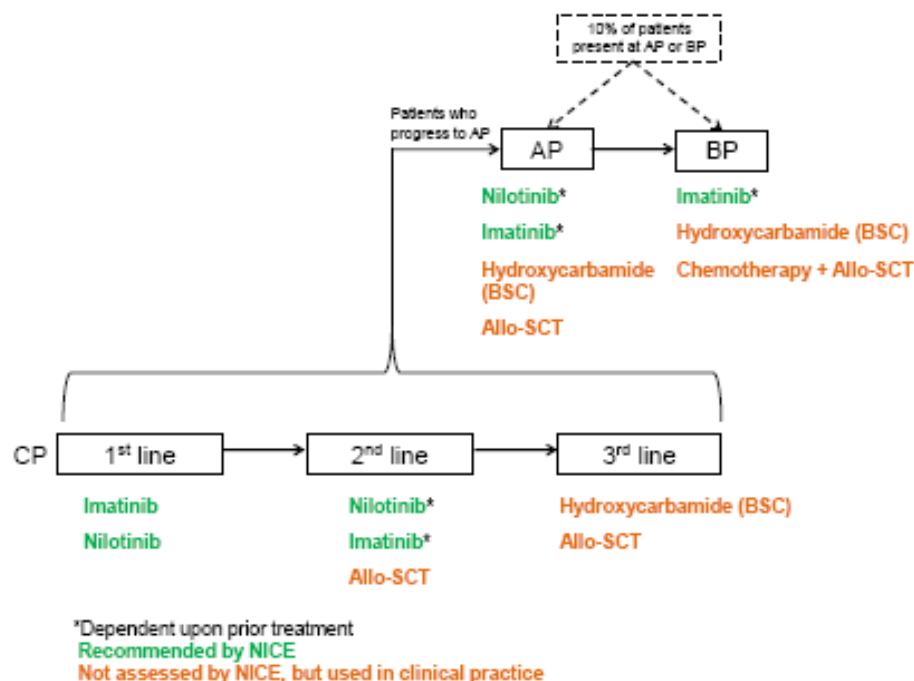
Según esta GPC, hidroxiurea podría utilizarse en periodos de tiempo corto, antes de iniciar tratamiento con ITK, hasta que el diagnóstico de LMC sea definitivo. INFalfa, sólo se recomienda en circunstancias muy concretas en las que los ITK no puedan utilizarse. La asociación de ITK e INFalfa, por el momento no se recomienda, ya que está en fase de investigación. La quimioterapia citotóxica no se recomienda, pero puede ser utilizada en fase blástica o para la preparación al aloTPH.

Fase acelerada y blástica:

1. Pacientes sin tratamiento previo: Imatinib (400 mg/2 veces día), dasatinib (70 mg/dos veces día o 140 mg/día). Búsqueda de donante para aloTPH.
2. Paciente que progresa a fase acelerada o blástica y en tratamiento previo con ITK: Cualquiera de los ITK no utilizados antes de la progresión (ponatinib en caso de mutación T315I), y aloTPH.

NCCN (2013)⁴: coincide con la anterior en la selección de fármacos en primera línea de tratamiento (imatinib, nilotinib o dasatinib). Tras fracaso a primera línea con imatinib plantea además la posibilidad de utilizar dosis aumentadas de imatinib (máximo 800 mg/día) o utilizar otros ITK (dasatinib, nilotinib, bosutinib o ponatinib). Si fracaso a primera línea con nilotinib o dasatinib, el posicionamiento es igual que en la guía europea.

NICE⁵: Presenta en su informe de evaluación de bosutinib, el siguiente algoritmo de tratamiento: (CP fase crónica; AP fase acelerada; BP fase blástica)



II). Finalidad del tratamiento: El objetivo inmediato es reducir la masa leucocitaria. El objetivo final es alcanzar la remisión molecular.

III). Efectividad del tratamiento actual:

1. Inhibidores de la tirosinkinasa (ITK)

Imatinib se ha considerado durante mucho tiempo el gold standard del tratamiento de la LMC y ha demostrado su eficacia en distintos estudios, en 1ª línea de tratamiento en pacientes que reciben 400 mg/día y alcanzaron respuestas citogenéticas completas (CCyR) y moleculares mayores (MMR) tras 1 año de tratamiento en el 49-79% y 18-58% de los pacientes, respectivamente. La **incidencia de resistencia a imatinib** en la fase crónica de la enfermedad en pacientes que no han sido previamente tratados con ITK es aproximadamente del **4%/año** y aumenta en las fases acelerada (40%) y blástica (90%). Una estrategia utilizada para mantener a los pacientes resistentes a imatinib era el aumento de dosis a 600-800 mg/día, alcanzando CCyR y MMR de 63-88% y 43-47%, respectivamente. En pacientes de alto riesgo, la CCyR y MMR al año de tratamiento fue del 48-64% y 16-40%, respectivamente. Esta estrategia está en desuso por el aumento en los efectos adversos y tras la aparición de los ITK de 2ª generación ^{6,7}

Nilotinib y **dasatinib**⁸ han sido evaluados en pacientes con LMC fase crónica, intolerantes o resistentes a imatinib, obteniendo resultados de respuesta molecular mayor (MMR) del 22% a los dos años (nilotinib) y 42% tras 5 años (dasatinib) y resultados de supervivencia libre de progresión (SLP) a los 4 años del 56% (nilotinib) y del 56% a los 5 años (dasatinib). La proporción de pacientes que continuaron tratamiento a los 4 y 5 años fue sólo del 30% y 31%, respectivamente.

Estudio START-A en pacientes con LMC en fase acelerada y con resistencia o intolerancia a imatinib tratados con **dasatinib** 70 mg/12h, obtuvieron respuesta citogenética mayor (MCyR) en el 33% y tiempo libre de progresión y supervivencia global a los 12 meses en el 66% y 82%, respectivamente.

Estudio START-B, en el que se evaluó en pacientes con LMC en fase blástica resistentes o intolerantes a imatinib y que recibieron tratamiento con **dasatinib** y se observó resultados de MCyR en el 33% de los pacientes y respuesta citogenética completa (CCyR) en el 26%, tras 12 meses de seguimiento.

Bosutinib y ponatinib, según las indicaciones aprobadas, deben reservarse como alternativa para pacientes que hayan agotado las posibilidades de tratamiento con los ITK disponibles actualmente, por lo que no tenemos datos de efectividad de otros ITK en esta situación.

Los datos de tratamiento con otros ITK en 3ª línea (tras imatinib y dasatinib o nilotinib) nos pueden servir como referencia de una situación en la que podrían emplearse bosutinib o ponatinib en la práctica (siempre que el ITK restante no se considere adecuado por toxicidad potencial o por el perfil de mutaciones encontrado). Son pocos datos disponibles sobre la actividad de los ITK de segunda generación en pacientes con fracaso del tratamiento con imatinib y nilotinib o dasatinib, pero en pacientes con LMC en fase crónica se han notificado tasas de respuestas citogenéticas mayores que van de 32 a 50%, con una duración limitada de respuesta.

2. Alotrasplante de progenitores hematopoyéticos^{Error: No se encuentra la fuente de referencia} (AloTPH), es la única alternativa potencialmente curativa. Debido a la alta tasa de morbilidad y mortalidad de este procedimiento y a la necesidad de disponer de donantes mínimamente compatibles, es una opción no siempre disponible.

En estudio prospectivo llevado a cabo por el German CML Study Group, se obtuvieron resultados de supervivencia global del 88%, 94% y 59% a los 3 años, en pacientes que recibieron aloTPH como primera línea de tratamiento, segunda línea tras resistencia a imatinib en fase crónica y en fase acelerada, respectivamente.

Oehler obtuvo, tras realizar aloTPH en segunda línea de tratamiento en pacientes con LMC en fase acelerada, resultados de supervivencia a los 3 años del 55%. La supervivencia a los 2 años que mostró Jabbour en pacientes que recibieron aloTPH como segunda línea de tratamiento de LMC fue del 72% para pacientes en fase crónica y 59% en pacientes en fase acelerada.

3. Hidroxicarbamida^{Error: No se encuentra la fuente de referencia}, resultados proporcionados por Kantarjian en 12 pacientes que recibieron hidroxicarbamida como segunda línea de tratamiento tras imatinib, mostraron supervivencia a 2 años en pacientes en fase crónica del 77% y a 3 años del 70%.

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Tratamiento en adultos de LMC cromosoma Philadelphia positivo en fase crónica, acelerada o blástica, que presenten resistencia o intolerancia a tratamientos previos.

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

Nombre	Imatinib ¹	Nilotinib ²	Dasatinib ³
Presentación	Glivec® 400 mg y 100 mg caps	Tasigna® 150 mg y 200 mg caps	Sprycel® 20 mg, 50 mg y 70 mg caps
Posología	400mg día pacientes en fase crónica 600 mg/día, en fases acelerada y blástica 800 mg/día en fases acelerada y blástica.	300 mg/12 h en fase crónica 400 mg/12h en fase acelerada o blástica.	100 mg/día en fase crónica 140 mg/día en fase acelerada o blástica.
Indicación aprobada en FT	Si	No*	Si
Efectos adversos	Neutropenia, trombocitopenia, anemia Anorexia, Insomnio, cefaleas, mareo, parestesias, alteraciones del gusto. Visión borrosa, edema parpebral, hemorragia conjuntival, conjuntivitis, Disnea, epistaxis, tos. Nauseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, flatulencia, sequedad de boca, reflujo gastroesofágico. Aumento enzimas hepáticos. Dermatitis, eccema, erupción, prurito, alopecia, sudoración nocturna, fotosensibilidad. Espasmos, calambres musculares, hinchazón de articulaciones.	Trombocitopenia, neutropenia, anemia. Cefaleas, nauseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea estreñimiento. Erupción, prurito, sequedad de piel, alopecia. Mialgia, artralgia, espasmos musculares, dolor en extremidades. Angina de pecho, arritmia, Prolongación intervalo QT	Neutropenia, pancitopenia. Hemorragia, hipertensión, rubor. Insomnio, depresión Anorexia, alteraciones del apetito, hiperuricemia. Alteraciones visuales (visión borrosa, pérdida agudeza visual), ojos secos, tinnitus. Derrame pleural, disnea, tos. Diarrea, vómitos, nauseas, dolor abdominal, hemorragia gastrointestinal. Erupción cutánea. Dolor musculoesquelético. Cefalea Insuficiencia cardíaca, derrame pericárdico, arritmias, palpitaciones
Utilización de recursos	Tratamiento oral ambulatorio	Tratamiento oral ambulatorio	Tratamiento oral ambulatorio

*Nilotinib, indicado en pacientes adultos de nuevo diagnóstico, con LMC Ph+, en fase crónica. FDA además lo tiene aprobado en LMC Ph+ fase crónica y acelerada en pacientes intolerantes o resistentes a otros ITK (incluido imatinib).

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.**4.1 Mecanismo de acción.**

Bosutinib es un inhibidor de la enzima tirosina kinasa. Actúa inhibiendo la tirosina kinasa Bcr-Abl responsable de la actividad en la LMC (Bcr-Abl es una proteína de fusión producida por una traslocación cromosómica entre los cromosomas 9 y 22, y que da lugar al cromosoma Philadelphia). Bosutinib inhibe 16 de 18 formas resistentes a imatinib de Bcr-Abl.

Ponatinib es un inhibidor de la enzima tirosina kinasa Abl y Abl mutante T315I. Como consecuencia inhibe la proliferación e induce la apoptosis en las células causantes de la LMC.

1

Ficha técnica Glivec® (AEMPS). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000406/WC500022207.pdf (Consultado: 10 de agosto de 2013).

² Ficha técnica Tasigna® (AEMPS). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000798/WC500034394.pdf (Consultado: 10 de agosto de 2013).

³ Ficha técnica Sprycel® (AEMPS). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000709/WC500056998.pdf (Consultado: 10 de agosto de 2013).

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

Bosutinib.

EMA: Tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica con cromosoma Philadelphia positivo (LMC Ph+), en fase crónica (FC), fase acelerada (FA) o fase blástica (FB), tratados previamente con uno o más inhibidores de la tirosina quinasa y para quienes imatinib, nilotinib y dasatinib no se consideran opciones adecuadas de tratamiento.

FDA: Bosutinib está aprobado para el tratamiento en adultos de LMC cromosoma Philadelphia positivo en fase crónica, acelerada o blástica, que presenten resistencia o intolerancia a tratamientos previos.

Ponatinib

EMA: Tratamiento de LMC en fase crónica, acelerada o blástica, en pacientes que sean resistentes y o intolerantes a nilotinib o dasatinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento con imatinib; o que presenten la mutación T315I.

FDA: Suspendido en Noviembre 2013 por incremento del riesgo de trombosis.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis recomendada de **bosutinib** es de 500 mg oral, una vez al día, administrada con alimentos. Si se produce olvido de alguna toma y han transcurrido más de 12 horas se debe saltar la toma y administrar al día siguiente en el horario habitual. Considerar escalada de dosis a 600 mg diarios en pacientes que no hayan alcanzado respuesta hematológica completa (CHR) en la semana 8 de tratamiento o que no hayan alcanzado respuesta citogenética completa (CCyR) en la semana 12 y que además no hayan presentado efectos adversos grado 3 o superior.

La dosis recomendada de **ponatinib** es de 45 mg/día, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad. Se deberá ajustar la dosis según efectos adversos. Se debe administrar con o sin alimentos, sin triturar. Una vez resueltos los efectos adversos se deberá considerar el aumento a 45 mg/día.

4.4 Utilización en poblaciones especiales.

Bosutinib

- Pediatría: la eficacia y seguridad no se ha establecido.
- Mayores de 65 años: precaución aunque no es necesaria una dosis específica.
- Insuficiencia renal: no es necesario el ajuste de dosis en IR
- Insuficiencia hepática: se recomienda la reducción de dosis a 200 mg diarios.
- Cardiopatías: precaución con trastornos cardiacos importantes.

Ponatinib:

- Pediatría: la eficacia y seguridad no se ha establecido.
- Mayores de 65 años: más probabilidad de desarrollar reacciones adversas.
- IR: precaución si aclaramiento de creatinina <50ml/min o nefropatía terminal.
- Insuficiencia hepática: precaución en pacientes con distintos grados de IH.

4.5 Farmacocinética.

Bosutinib:

Absorción: Tras la administración junto con alimentos de una única dosis de 500 mg el t_{max} fue de 4-6horas. Si se administra el medicamento con comida grasa el C_{max} y AUC se incrementaron 1.8 y 1.7 veces, respectivamente.

Distribución: Se une a proteínas plasmáticas un 96%, no siendo la unión concentración dependiente.

Metabolismo: Se metaboliza principalmente por el citocromo CYP3A4, siendo sus metabolitos inactivos.

Eliminación: Tras la administración junto con alimentos de una única dosis de 500 mg la vida media fue de 22.5h y el aclaramiento de 189 l/h. El 91.3% se eliminó por heces y 3% en orina.

Ponatinib:

Absorción: Tras la administración oral del fármaco se observan concentraciones máximas del mismo 4 horas después. Se recomienda administrar indistintamente con o sin alimentos.

Distribución: Se une estrechamente a proteínas plasmáticas (>99%). A dosis diarias de 45 mg se distribuye ampliamente en el espacio extravascular.

Metabolismo: Se metaboliza principalmente vía hepática a un metabolito por acción de la CYP3A4 que es cuatro veces menos activo que ponatinib.

Eliminación: Tras dosis únicas y múltiples de 45 mg de ponatinib, la semivida de eliminación es de 22 horas. Se elimina principalmente a través de las heces.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.**5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada****Bosutinib**

Se realizó con fecha 18 julio 2013 una búsqueda bibliográfica en PUBMED con los términos Mesh "bosutinib" AND "chronic myeloid leukaemia" y utilizando como filtro de búsqueda "randomized controlled trials", "humans" y "adults", obteniendo como resultado de búsqueda 5 estudios. Se desestima los que no evalúan bosutinib para la indicación objeto de estudio y se seleccionan los 2 artículos que hacen referencia al EC pivotal. La tercera parte del EC pivotal no se encuentra publicado en el momento de la redacción del informe (resultados de eficacia y seguridad en fases acelerada y blástica), por lo que se recurre al informe EPAR para la obtención de los resultados de eficacia.

Se dispone tanto del informe EPAR de la EMA, como del informe CDER de la FDA. En los mismos se describen un ensayo pivotal en fase I/II.

Ponatinib

Se realizó con fecha 10 noviembre 2013 una búsqueda bibliográfica en PUBMED con los términos Mesh "ponatinib" AND "chronic myeloid leukaemia" y utilizando como filtro de búsqueda "randomized controlled trials", "humans" y "adults", obteniendo como resultado de búsqueda un estudio, el EC pivotal.

Se dispone del informe tanto del informe EPAR de la EMA, como del informe CDER de la FDA. Se utiliza el informe EPAR para la exposición de los resultados de eficacia ya que el EC pivotal no se encuentra publicado en el momento de la realización del informe.

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Tabla. Variables empleadas en los ensayos clínicos pivotaes			
EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variabes principales	Respuesta citogenética	Medida por la disminución de metafases Ph+ en médula ósea: Respuesta citogenética mayor (MCyR), determina <35% de metafases Ph+ Respuesta citogenética completa (CCyR), metafases Ph+ indetectable.	Variabes intermedias. Predictiva de supervivencia y de tiempo libre de progresión. Estudio IRIS. Pacientes con CCyR (respuesta citogenética completa) y MMR (respuesta molecular mayor), se asocia con excelente respuesta al tratamiento ⁹ .
	Respuesta molecular	Medida de disminución de la cantidad de RNAm quimérico BCR-ABL mediante PCR cuantitativa (qPCR)** en sangre periférica o médula ósea: Respuesta molecular mayor (MMR) determina $\leq 0.1\%$ transcripciones BCR-ABL o reducción de ≥ 3 log de BCR-ABL inicial. Respuesta molecular completa (CMR) BCR-ABL indetectable.	
	Respuesta hematológica	Respuesta hematológica completa (CHR): Definida como leucocitos $< 10 \times 10^9/L$ Recuento plaquetario $< 450 \times 10^9/L$, basófilos $< 5\%$, no granulocitos inmaduros, no esplenomegalia palpable.	Variable intermedia
Variabes secundarias	Supervivencia global	Calculada desde el inicio de tratamiento con bosutinib hasta muerte o si interrupción de tratamiento hasta 2 años tras fin de tratamiento. Se presentan resultados de supervivencia en dos cortes de tiempo (marzo 2011 y febrero 2012). En el caso del EC ponatinib se define como el intervalo desde la primera dosis del fármaco hasta muerte. En ambos casos se da como % de pacientes que siguen vivos en un momento determinado del análisis, no como media/mediana de tiempo.	Variable final
Variable secundaria	Tiempo libre de progresión	Calculado desde el inicio de tratamiento con bosutinib hasta progresión de la enfermedad o muerte. Se presentan resultados de supervivencia en dos cortes de tiempo (marzo 2011 y febrero 2012). En el caso del EC ponatinib se define como el intervalo desde la primera dosis del fármaco hasta notificación de progresión o muerte. En ambos casos se da	Variable final

		como % de pacientes que siguen vivos en un momento determinado del análisis, no como media/mediana de tiempo.	
--	--	---	--

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

BOSUTINIB

Bosutinib fue estudiado inicialmente para la indicación de tratamiento de LMC (en 1ª línea vs imatinib) en el ensayo 3000-WW, pero no logró alcanzar el objetivo principal de CCyR a los 12 meses y el análisis actualizado a los 24 meses mostró que el imatinib en realidad era superior a bosutinib. La indicación en 2ª línea también fue descartada puesto que no existen datos de la eficacia de bosutinib en comparación con los ITK aprobados en este ámbito (dasatinib o nilotinib)

Tras desestimarse esta indicación, el estudio pivotal pasó a ser el ensayo 200-WW. Se trata de un ensayo fase 1/2 que incluyó un total de 546 pacientes (en la fase II) con LMC resistente o intolerante al menos a imatinib. A su vez se definieron diferentes cohortes exploratorias: LMC fase crónica en 2ª línea (ensayo de Cortes JE a continuación), LMC fase crónica tras 2 o más ITK (ensayo de Khoury HJ a continuación) y pacientes en fase acelerada o blástica (datos no publicados, fuente EPAR).

Tabla 1.¹⁰

Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. Cortes JE, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, Kim DW, Turkina AG, Shen ZX, Pasquini R, Khoury HJ, Arkin S, Volkert A, Besson N, Abbas R, Wang J, Leip E, Gambacorti-Passerini C. Blood. 2011 Oct 27;118(17):4567-76.

-Nº de pacientes: 288 pacientes.

-Diseño: Ensayo abierto, no comparativo, en fase 1/2 en el que se evalúa la farmacocinética, eficacia y seguridad de bosutinib en pacientes con LMC en fase crónica con intolerancia (n=88) o resistencia a imatinib (n=200). Consta de dos partes, la segunda parte es la que evalúa la eficacia y seguridad del fármaco.

-Tratamiento: Los pacientes recibieron 500 mg de bosutinib/día. Se permite escaladas de dosis hasta 600 mg/día si ausencia de eficacia (CHR no alcanzada en semana 8 o CCyR no alcanzada en semana 12, y no se observan efectos adversos grado 3) y reducciones hasta 300 mg/día de bosutinib por efectos adversos.

-Criterios de inclusión:

* edad >18 años

* pacientes con LMC cromosoma Ph+.

* **resistencia** a imatinib (definida como fallo en la mejora hematológica en las últimas 4 semanas, en la respuesta hematológica completa (CHR) en las últimas 12 semanas, en la respuesta citogenética (CCR) en las 24 semanas, o en la respuesta citogenética mayor (MCyR) en 12 meses), con dosis > o = 600 mg de imatinib o **intolerancia** a imatinib (definida como imposibilidad de recibir el fármaco por toxicidad hematológica grado 4 de más de 7 días de duración, toxicidad no hematológica grado 3 o superior, toxicidad grado 2 persistente que no responda a reducción de dosis o manejo clínico adecuado).

* no haber recibido quimioterapia los 7 días previos al inicio del tratamiento con bosutinib (excepto hidroxiurea o anagrelida)

* recuento absoluto de neutrófilos >1.000*10⁹/L, en pacientes resistentes a imatinib.

-Criterios de exclusión: no especificados.

-Pérdidas: 2

-Tipo de análisis: análisis por intención de tratar.

Tabla 2.¹¹

Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, Gambacorti-Passerini C, Baccarani M, Kim DW, Zaritskey A, Countouriotis A, Besson N, Leip E, Kelly V, Brümmendorf TH. Blood. 2012 Apr 12;119(15):3403-12.

-Nº de pacientes: 118 pacientes.

-Diseño: Ensayo abierto, no comparativo, en fase 1/2 en el que se evalúa la eficacia y seguridad de bosutinib en pacientes con LMC en fase crónica tratados con distintas líneas de inhibidores de tirosina kinasas (con intolerancia o resistencia a imatinib y dasatinib y/o nilotinib).

-Tratamiento: 500 mg de bosutinib/día. Se permite escaladas de dosis hasta 600 mg/día si ausencia de eficacia (CHR no alcanzada en semana 8 o CCyR no alcanzada en semana 12, y no se observan efectos adversos grado 3) y reducciones hasta 300 mg/día de bosutinib por efectos adversos.

-Criterios de inclusión:

* edad >18 años

* pacientes con LMC cromosoma Ph+.

* **resistencia** a imatinib, dasatinib y/o nilotinib (definida como fallo en la mejora hematológica en las últimas 4 semanas, respuesta hematológica completa, CHR, en las últimas 12 semanas, respuesta citogenética, CR, en las 24 semanas, o respuesta citogenética mayor, MCyR en 12 meses), o **intolerancia** a imatinib (definida como imposibilidad de recibir el fármaco por toxicidad hematológica grado 4 de más de 7 días de duración, toxicidad no hematológica grado 3 o superior, toxicidad grado 2 persistente que no responda a reducción de dosis o manejo

clínico adecuado).
 * no haber recibido quimioterapia los 7 días previos al inicio del tratamiento con bosutinib (excepto hidroxiurea o anagrelida)
 -Criterios de exclusión: no especificados.
 -Pérdidas: no especificadas
 -Tipo de análisis: no aclarado, sólo análisis por intención de tratar para evaluación de la seguridad.

En la siguiente tabla se muestran los resultados resumidos de los EC pivotales. Los EC en fase acelerada y fase blástica no se encuentran publicados en el momento de la redacción del informe, con lo que se recurre al informe EPAR de la EMA para mostrar los resultados¹².

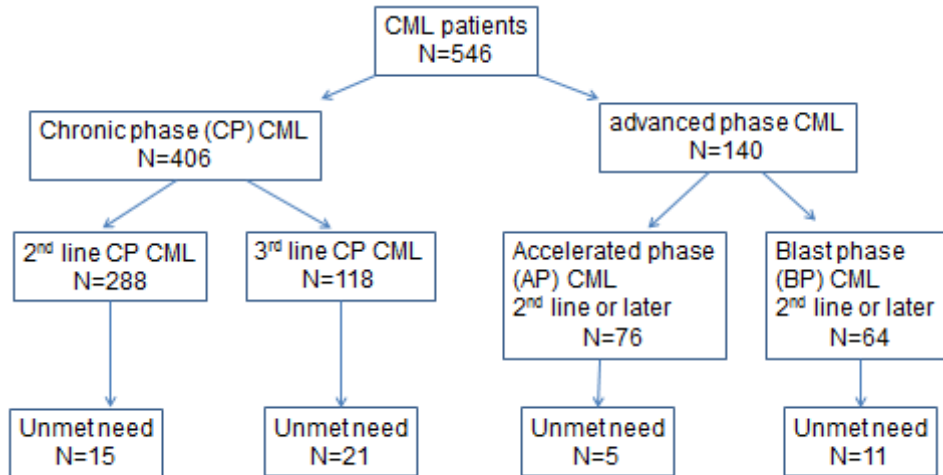
	LMC Ph+ en fase crónica (FC) con tratamiento previo sólo con imatinib	LMC Ph+ en FC con tratamiento previo con imatinib y dasatinib o nilotinib	Fase acelerada (FA) con tratamiento previo, mínimo con imatinib	Fase blástica (FB) con tratamiento previo, como mínimo con imatinib.
MCyR en semana 24 (IC95%)* CCyR en semana 24 (IC95%)*	n=266 59.0 (52.9,65.0) 48.1 (42.0,54.3)	n=110 40.9 (31.6,50.7) 31.8 (23.3,41.4)	n=69 34.8 (23.7,47.2) 24.6 (15.1,36.5)	n=54 29.6 (18.0,43.6) 20.4 (10.6,33.5)
MCyR en semana 24 CCyR en semana 24	Cortés J** 90/288 (31%) 65/288 (23%)	Khoury** 35/110 (32%) 26/110 (24%)		
Supervivencia global				
1ª año (K-M)	96,8%	91,4%	76%	43,8%
2ª año (K-M)	90,6%	84%	65,6%	35,4%
Mediana meses	N/R	N/R	N/R	11,1 (8,9-19,8)
SLP				
1ª año (K-M)	91,3%	78,3%	64,9%	43,8%
2ª año (K-M)	80,6%	75,1%	47,7%	11,5%
Mediana meses	N/R	N/R	22,1 (14,6-N/E)	5,5 (3,2-8,3)
Tiempo hasta respuesta (MCyR) mediana (IC95%)*	(n=157) 12,3 (12,1-12,9)	(n=45) 12,3 (12,0-22,3)	(n=24) 12(8,1-12,3)	(n=16) 8,2 (4,3-12,1)
Duración de MCyR*	N=157	N=45	N=24	N=16
1ª año (K-M) (IC95%)	76.5 (68.5, 82.7)	74.0 (56.9, 85.1)	62.4 (38.6, 79.1)	7.9 (0.5, 29.8)
2ª año (K-M) (IC95%)	76.5 (68.5, 82.7)	70.9 (53.5,82.8)	N/Ac	N/Ac
Mediana, sem (IC95%)	N/R	N/R	73.0 (36.1, N/E)	28.9 (11.9, 29.6)

K-M: Kaplan-Meier. N/R: no alcanzado N/E: no estimable.

* Datos publicados en EPAR; considerando como respondedores a los pacientes que presentaban MCyR en la valoración basal y la mantienen al medir el resultado

** Datos publicados del EC considerando como NO respondedores a los pacientes que presentaban MCyR en la valoración basal y la mantienen al medir el resultado

La EMA solicita, en un análisis post-hoc, la especificación de resultados de eficacia y seguridad en un subgrupo de pacientes identificados en el EC pivotal y que no respondieron al tratamiento con imatinib sólo, ni al tratamiento con imatinib o alguno de los ITK de segunda generación (nilotinib y/o dasatinib) y para los que se consideró que los ITK restantes no eran apropiados por la presencia de comorbilidades, de intolerancia a otros ITK o por la presencia de mutaciones que les hacían resistentes a las alternativas disponibles. **Este subgrupo de pacientes se denominó *high medical need***, y son los pacientes que realmente cumplen la indicación aprobada y objeto de estudio en este informe. De los 52 pacientes identificados, 36 se encuadran dentro de la subpoblación con LMC fase crónica y 16 pacientes en LMC en fase acelerada y blástica.



Los resultados de eficacia para este subgrupo de pacientes fueron:

	LMC Ph+ en fase crónica (FC) con tratamiento previo sólo con imatinib	LMC Ph+ en FC con tratamiento con imatinib y/o dasatinib y/o nilotinib	Fase acelerada (FA) con tratamiento previo, mínimo con imatinib	Fase blástica (FB) con tratamiento previo, mínimo como con imatinib.
MCyR en sem 24	(n=15) 9/15	(n=21) 9/21	(n=5) 3/5	(n=11) 2/11
CMR	3/15	2/21	1/15	
MMR	1/15	1/21		
CCyR	4/15	4/21	2/15	2/11
Respuesta citogenética parcial	1/15	2/21		
Duración de MCyR	12-155 semanas	8-204 semanas		

PONATINIB

Tabla 1. ¹³

A phase II Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias.

Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P et al. N Engl J Med. 369 ;19 (1783-1796).

-Nº de pacientes: 444 pacientes.
 -Diseño: Ensayo abierto, no comparativo, multicéntrico, en el que se evalúa la eficacia y seguridad de ponatinib en pacientes con LMC en fase crónica, acelerada o blástica tratados con distintas líneas de inhibidores de tirosina kinasas (con intolerancia o resistencia a dasatinib y/o nilotinib).
 -Tratamiento: 45 mg de ponatinib/día. Se permite reducciones e interrupciones de la dosis, seguidas de reanudación e incremento de la dosis.
 Se asignó a los pacientes a una de las 6 cohortes de estudio, en función de la fase de la enfermedad, LMC FC, LMC FA, LMC FB/LLA Ph+, la resistencia/intolerancia a dasatinib o nilotinib y la presencia de mutación T315I.
 -Criterios de inclusión: edad >18 años
 * pacientes con LMC en cualquiera de sus fases o LLA cromosoma Ph+.
 * **resistencia** o intolerancia a dasatinib y/o nilotinib o desarrollar mutación T315I tras tratamiento con ITK.
 * **espectativa de vida ≥ 3 meses.**
 * **función hepática, renal y pancreática normales. Intervalo QT en ECG normal.**
 -Criterios de exclusión:
 * haber recibido con ITK los 7 días previos al inicio del tratamiento con ponatinib. Haber recibido aloTPH 60 días antes de la primera dosis de ponatinib.
 * enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio, angina inestable 3 meses antes de la primera dosis de ponatinib o arritmias), pancreatitis o alcoholismo, hipertrigliceridemia no controlada
 -Pérdidas: no especificado
 -Tipo de análisis: no especificado

En la siguiente tabla se muestran los resultados resumidos de los EC pivotaes.

Grupo LMC FC (resistentes/intolerantes y con mutación T315I).

	Total (n= 267)	Resistentes o intolerantes	
		Cohorte R/I (n= 203)	Cohorte con T315I (n =64)
MCyR (12 meses)	56% (50-62)	51% (42-56)	70% (58-81)
CCyR Completa (12 meses)	46% (38-50)	40% (31-44)	66% (53-77)
Respuesta molecular mayor (6 meses) (RMM)	34% (24-36)	27% (18-30)	56% (37-63)
Supervivencia global* Estimación (K-M) a 12 meses	94%	-	-
SLP* Estimación (K-M) a 12 meses	80%	-	-
Tiempo hasta MCyR (mediana meses)	-	2,8(1,8-11,3)	2,8(1,6-10,9)

*Se incluyen los pacientes que lograron MCyR.

K-M: Kaplan-Meier.

Grupo LMC FA y FB (resistentes/intolerantes y con mutación T315I)

	Fase acelerada			Fase blástica		
	Total (n =83)	Cohorte R/I (n= 65)	Cohorte con T315I (n=18)	Total (n= 62)	Cohorte R/I (n =38)	Cohorte con T315I (n =24)
Respuesta hematológica mayor (RHM) (6 meses)	55% (44-66)	57% (47-72)	50% (26-74)	31% (20-44)	32% (18-49)	29% (13-51)
RCyM: Respuesta citogenética mayor	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)
SG* Estimación (K-M) a 12 meses	84%	-	-	29%	-	-
SLP* Estimación (K-M) a 12 meses	55%	-	-	19%	-	-
Tiempo hasta RHM (mediana meses)	-	0,7 (0,4-3,7)	0,6 (0,5-5,8)	-	0,9 (0,5-5,5)	0,8 (0,4-1,9)

*Se incluyen los pacientes que lograron MCyR.

K-M: Kaplan-Meier.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

a. Aspectos importantes de la validez interna de los EC:

Para la evaluación de ambos fármacos se valoran EC abiertos, no randomizados ni comparativos con ningún grupo control, por lo que no hay asignación aleatoria de los sujetos. Se trata de pacientes con LMC que son resistentes o intolerantes a uno o más tratamientos previos y se observa resultados de eficacia cuando reciben el fármaco objeto de estudio.

En relación al seguimiento exhaustivo de los sujetos en el caso del EC de *Cortes JE y cols*, las pérdidas ocurridas en la evaluación de la respuesta hematológica (grupo imatinib resistente, 1 paciente), está justificada como falta de datos basales. En el caso de la respuesta citogenética (14 y 8 pacientes en grupo resistente e intolerante a imatinib, respectivamente), el motivo de la pérdida es de nuevo la falta de datos basales (en ambos casos se incluyen como no respondedores).

En el caso del EC de *Khoury HJ y cols*, las pérdidas están más explicadas. Se especifican los motivos de las pérdidas en cada uno de los 4 subgrupos de tratamiento. Los motivos más frecuentes de interrupción de tratamiento fueron, la falta de respuesta al tratamiento, los efectos adversos y la progresión de la enfermedad (21%, 20% y 17%, respectivamente).

En el caso de ponatinib la evaluación de la eficacia se realiza sobre los 444 pacientes, cuando en un principio se incluyeron 449. Esos 5 pacientes (3 en fase crónica y 2 en fase acelerada), no se incluyeron en la evaluación de la eficacia ya que no se confirmó que tuvieran mutación T315I en el momento de iniciar el tratamiento con ponatinib.

En el caso del análisis por intención de tratar, no se especifica en los EC publicados. Los resultados de bosutinib difieren considerablemente según consideremos respondedores o no a los pacientes que presentaban respuesta basal y la mantienen a las 24 semanas. En el caso de la respuesta molecular, se excluyen pacientes provenientes de regiones en las que no fue factible la realización del test (China, Sudáfrica, India y Rusia) lo que dificulta aún más su valoración.

En el caso de ponatinib se incluyen todos excepto los 5 pacientes para los que no se confirmó la existencia de la mutación T315I

- b. Tabla unificada de sesgos de la Colaboración Cochrane: Ver anexos

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

En la indicación aprobada para ambos fármacos (LMC que ha agotado las posibilidades de tratamiento con otros ITK) no existe en la actualidad un tratamiento estandarizado que hubiera podido utilizarse como comparador. Las alternativas en esta situación serían el tratamiento de soporte (p.ej. hidroxiurea que no modifica el curso de la enfermedad) o trasplante de médula (pacientes seleccionados con donante compatible), por lo que los pacientes incluidos en el ensayo son asimilables a los que recibirían el fármaco en el hospital de forma general.

Una diferencia destacable es la duración del tratamiento previo con imatinib, que en los ensayos de bosutinib es inferior a 3 años, mientras que en uno de los ensayos de imatinib en 1ª línea se extendía hasta los 8 años (más representativo de la experiencia real).

Las variables utilizadas en el ensayo son los objetivos de tratamiento habituales en la práctica clínica y por tanto reflejan el seguimiento habitual de la enfermedad.

C. Relevancia clínica de los resultados

Tanto bosutinib como ponatinib han presentado una respuesta notable en variables intermedias relevantes (respuesta citogenética y respuesta molecular) en una población para la cual se han agotado las alternativas terapéuticas dentro del grupo de los ITK. No es posible establecer el beneficio en comparación con la práctica clínica habitual puesto que los ensayos solo tuvieron un brazo de tratamiento.

Existe una relación conocida entre la MCyR y la supervivencia pero la magnitud de esta relación es incierta para los pacientes de los estudios de bosutinib y ponatinib, puesto que esta relación se ha establecido a partir de los resultados de tratamiento con Imatinib en 1ª línea (cohorte IRIS). Es esperable que el beneficio sea menor en líneas posteriores de tratamiento.

En el caso de bosutinib es difícil valorar la relevancia clínica en la indicación aprobada por EMA, puesto que solo 52 pacientes de los 546 iniciales cumplen estas condiciones. Por este motivo EMA concedió una aprobación condicional y solicitó la realización de un ensayo clínico en esta población que finalizará en 2018.

En cuanto a los pacientes con mutación T315I, ponatinib es el único de los ITKs aprobados por la EMA con actividad específica (FDA aprobó Omacetaxina para pacientes con esta mutación). Se trata de una mutación que supone entre un 15-20% de todas las mutaciones observadas en pacientes con LMC resistente. Las tasas de respuesta fueron mayores en los pacientes con T315I, que es resistente a todas las otras terapias dirigidas. Sin embargo, un análisis multivariante mostró que la presencia de la propia T315I no es un predictor de la respuesta, sino que las diferencias en las tasas de respuesta se explican por las características clínicas de estos pacientes. Los pacientes más jóvenes, menos pretratados fueron capaces de recibir dosis más altas de ponatinib sin efectos adversos inaceptables y tenían tasas de respuesta más altas, independientemente de su estado de la mutación T315I.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

La Guía de práctica clínica más utilizada en nuestro medio es la Europea (**Europea LeukemiaNet Recommendations for the management of chronic myeloid leukemia** 2013)^{Error: No se encuentra la fuente de referencia.}

Líneas de tratamiento recomendadas ya comentadas en sección 3.2.b *Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias*

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

NICE: bosutinib no está recomendado para el tratamiento de la LMC y ponatinib no ha sido evaluado

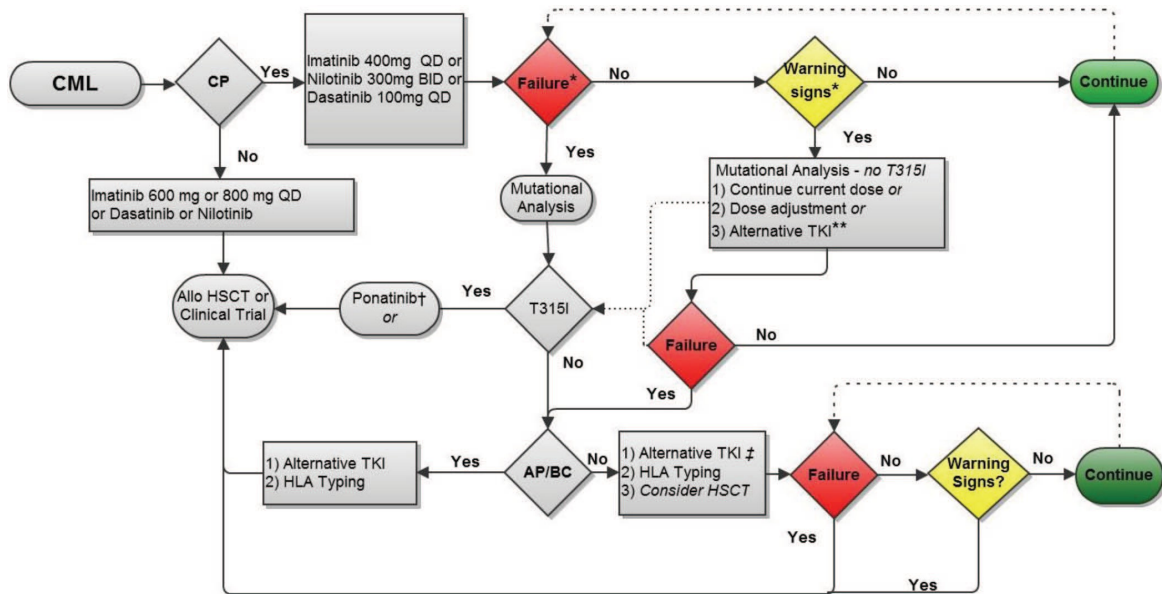
SMC: bosutinib no está recomendado para el tratamiento de la LMC y ponatinib no ha sido evaluado (se suspendió la solicitud del fabricante a raíz de la alerta de seguridad por trombosis)

IQWiG: ambos fármacos se considera que aportan un beneficio clínico no cuantificable

5.4.3 Opiniones de expertos

En un artículo de revisión sobre el posicionamiento de los nuevos ITKs en el algoritmo de tratamiento de la LMC Oehler¹⁴ recomienda considerar el trasplante alógeno de médula tras fallo a 2 ITKs y, en el caso de la mutación T315I, utilizar ponatinib como “puente” al trasplante.

Incluye bosutinib y ponatinib (al igual que el resto de guías) como opciones junto a dasatinib y nilotinib en 2ª línea de tratamiento y posteriores



6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.**6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica**

Se recurre a los EC pivotaes como primera búsqueda relacionada con la seguridad de los medicamentos objeto de estudio.

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes son **no hematológicos** (diarrea, náuseas, vómitos, rash cutáneo, dolor abdominal, fatiga, prurito, cefaleas, alteración de enzimas hepáticos ALT y AST, alteraciones electrolíticas (hipofosfatemia e hipermagnesemia) y cardíacas (angina, fallo cardíaco y arritmias) y **hematológicos** (anemia, trombocitopenia y neutropenia, principalmente).

Referencia:Error: No se encuentra la fuente de referencia

Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. Cortes JE, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, Kim DW, Turkina AG, Shen ZX, Pasquini R, Khoury HJ, Arkin S, Volkert A, Besson N, Abbas R, Wang J, Leip E, Gambacorti-Passerini C. Blood. 2011 Oct 27;118(17):4567-76.

Ensayo abierto, no comparativo, en fase 1/2 en el que se evalúa la farmacocinética, eficacia y seguridad de bosutinib en pacientes con LMC en fase crónica con intolerancia o resistencia a imatinib. Consta de dos partes, la segunda parte es la que evalúa la seguridad del fármaco. Los resultados de eficacia no se muestran frente a un grupo control, sino que se trata de observar los resultados de seguridad en pacientes que fracasaron o eran intolerantes a imatinib y que reciben tratamiento con bosutinib. Los pacientes recibieron 500 mg de bosutinib/día. Se permite escaladas de dosis hasta 600 mg/día si ausencia de eficacia y reducciones hasta 300 mg/día de bosutinib por efectos adversos.

Se incluyeron en el análisis de seguridad todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco.

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Trat estudiado % (%grado3/4)
- EA no hematológicos:	
Diarrea	84 % (9%)
Náuseas	44 % (1%)
Rash cutáneo	44 % (9%)
Vómitos	35 % (3%)
Elevación ALT	59 (10%)
Elevación AST	49% (5%)
Hipofosfatemia	43% (8%)
Hipermagnesemia	25% (12%)
Alteraciones cardíacas*	5%
- EA hematológicos**:	
Anemia	90% (13%)
Trombocitopenia	66% (24%)
Neutropenia	40% (18%)

*Alteraciones cardíacas incluyó fallo cardíaco, angina y arritmias.

**la anemia, trombocitopenia y neutropenia fue reportada en el 63%, 17% y 9% de los pacientes resistentes a imatinib y en el 51%, 22% y 15% de los pacientes intolerantes a imatinib.

El 21% de los pacientes interrumpió el tratamiento con bosutinib por EA: 17% en el grupo con resistencia a imatinib y el 31% en el grupo con intolerancia a imatinib, en un promedio de 5.3 meses y 3.8 meses, respectivamente, siendo las causas más frecuentes la trombocitopenia, aumento de ALT y AST y la diarrea.

Referencia:Error: No se encuentra la fuente de referencia

Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure.

Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, Gambacorti-Passerini C, Baccarani M, Kim DW, Zaritsky A, Countouriotis A, Besson N, Leip E, Kelly V, Brümmendorf TH. Blood. 2012 Apr 12;119(15):3403-12. doi: 10.1182/blood-2011-11-390120.

EC abierto, no comparativo, en fase 1/2 en el que se evalúa la eficacia y seguridad de bosutinib en 118 pacientes con LMC en fase crónica tratados con distintas líneas de inhibidores de tirosina kinasas (con intolerancia o resistencia a imatinib y dasatinib y/o nilotinib).

Los resultados de seguridad no se muestran frente a un grupo control, sino que se trata de observar dichos resultados en pacientes que fracasaron o eran intolerantes a imatinib y dasatinib y/o nilotinib, en distintas líneas de tratamiento de LMC en fase crónica, y que reciben tratamiento con bosutinib. Los pacientes recibieron 500 mg de bosutinib/día. Se permite escaladas de dosis hasta 600 mg/día y reducciones de dosis de hasta 300 mg/día en caso de presentar EA importantes

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Trat estudiado N (% grado 3/4)
---	---

- EA no hematológicos:	
Diarrea	81% (8%)
Náuseas	43% (0%)
Rash cutáneo	22 % (4%)
Vómitos	32% (4%)
Elevación ALT	49% (7%)
Elevación AST	41% (3%)
Hipofosfatemia	31% (2%)
Hipermagnesemia	29% (12%)
- EA hematológicos**:	
Anemia	84% (8%)
Trombocitopenia	58% (25%)
Neutropenia	46% (19%)

El 20% de los pacientes interrumpió el tratamiento con bosutinib por EA: 16% en el grupo con resistencia a dasatinib, el 30% en el grupo con intolerancia a dasatinib y 11% en el grupo con resistencia a nilotinib, siendo las causas más frecuentes la trombocitopenia, neutropenia y aumento de ALT.

El 19% de los pacientes fallece durante el estudio: 8% por progresión de la enfermedad, 7% por EA no relacionados con el fármaco, 1% por EA por sangrado gastrointestinal en paciente con trombocitopenia grado 4 y 3% por otras causas o causas desconocidas.

Referencia: Error: No se encuentra la fuente de referencia

A phase II Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias.

Crtes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P et al. M Engl J Med 369 ;19 (1783-1796).

EC abierto, no comparativo, multicéntrico en el que se evalúa la eficacia y seguridad de ponatinib en 444 pacientes con LMC en fase crónica, acelerada o blástica tratados con distintas líneas de inhibidores de tirosina kinasas (con intolerancia o resistencia a imatinib y dasatinib y/o nilotinib).

Los resultados de seguridad no se muestran frente a un grupo control, sino que se trata de observar dichos resultados en pacientes que fracasaron o eran intolerantes a imatinib y dasatinib y/o nilotinib, en distintas líneas de tratamiento de LMC en sus distintas fases, y que reciben tratamiento con ponatinib. Los pacientes recibieron 45 mg de ponatinib/día.

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Trat estudiado N (%pac)
- Efectos adversos hematológicos**:	20%
Anemia	33%
Neutropenia	39%
Plaquetopenia	25%
Leucopenia	15%
Linfopenia	
- Efectos adversos bioquímica:	
Elevación lipasa	10%
Elevación ALT	8%
Elevación AST	3%
Disminución fósforo	7%
Aumento glucosa	5%

** Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron pancreatitis 5,1%, dolor abdominal 3,6%, fiebre 3,3%, infarto de miocardio 2,9%, diarrea 1,6%, aumento de lipasa 1,3%.

Fuentes secundarias sobre seguridad

También se realiza una búsqueda en fuentes secundarias sobre seguridad: notas sobre seguridad de la AEMPS y en los Directorios de los Centros autonómicos del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano, así como en otras agencias internacionales (FDA y NHS), no encontrándose más datos sobre seguridad de bosutinib.

En el caso de ponatinib aparece en noviembre 2013 una **alerta emitida por la Agencia Europea del Medicamento** en la que se revisan EA con ponatinib en relación a mayor aparición de eventos vasculares oclusivos, con más incidencia que la observada y reflejada en su ficha técnica tras la comercialización del medicamento¹⁵. Se recomienda la vigilancia de aparición de fenómenos tromboembólico y oclusión vascular. Esta alerta supuso la retirada del fármaco por la FDA: en los más recientes datos de ensayos clínicos presentados por el fabricante a la FDA, al menos **27% de los participantes tratados con ponatinib han desarrollado coágulos o estrechamiento de los vasos sanguíneos**. ARIAD anunció la terminación del ensayo EPIC (Evaluación de Ponatinib frente a imatinib en leucemia mieloide crónica) el 18 de octubre de 2013. EPIC fue un ensayo de fase III comparando Iclusig al imatinib en el tratamiento inicial de los pacientes con leucemia mieloide crónica. La decisión de terminar el ensayo fue a causa de un excesivo número de episodios de oclusión vascular observada en los pacientes tratados con Iclusig. FDA estuvo de acuerdo con la decisión, en parte, debido a la disponibilidad de múltiples tratamientos de primera línea alternativa (imatinib, dasatinib y nilotinib).¹⁶

7. AREA ECONÓMICA**7.1 Coste tratamiento. Coste incremental**

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s						
	Medicamento					
	Trasplante de MO****	Hidroxiurea	Nilotinib**	Dasatinib**	Bosutinib	Ponatinib
Precio unitario (PVL+IVA) *	-	Hydrea® 500 mg caps=0.2 €	Tasigna® 200 mg caps=32.16 €	Sprycel® 50 mg caps= 57.06 €	Bosulif® 500 mg	Iclusig®45 mg
Posología	-	Aprox2.500 mg/día (30 mg/kg/24h)	400 mg/12 h	100 mg/día	500 mg/día	45 mg/día
Coste día	-	1 €	128,66€	114,13 €	147,28 € ***	
Coste tratamiento completo o tratamiento/año	150.253 € (1er año) 16.790 € (2º año) 83.521 € (media)	365 €	46.960.9€	41.656,9 €	53.758,8 € ***	
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	Referencia	Referencia				

* Precios PVL+ IVA con el descuento del 4% según el RD 8/2010
 ** No son considerados alternativas en la indicación aprobada para bosutinib y ponatinib pero se incluyen como referencia de ITK en 2ª o 3ª línea
 *** En el momento de la elaboración del informe no tienen PVL asignados. Se considera que bosutinib y ponatinib tendrán un precio similar y se toma como referencia el precio de bosutinib en Reino Unido
 **** Coste 1er año: LII Reunión Nacional de la Sociedad Española de Hematología de Hematología y Hemoterapia (SEHH). Fuente registro español de donantes de médula ósea de la Fundación Josep Carreras. Para el coste del 2º año se toman los datos del informe NICE sobre Bosutinib

NOTA: No hay una terapia de referencia clara en la indicación objeto de estudio. La decisión de iniciar un 3er ITK o pasar a TMO dependería de que los tratamientos anteriores hayan sido suspendidos por fracaso del tratamiento o por intolerancia, de la situación del paciente (edad, estado funcional...), de la disponibilidad de un donante de MO y la situación de la enfermedad.

7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

Se dispone de un estudio farmacoeconómico publicado que compara bosutinib con trasplante de médula e hidroxiurea. Se muestran los resultados para la cohorte en fase crónica

Referencia: Bosutinib for previously treated chronic myeloid leukaemia. Issued: November 2013. NICE technology appraisal guidance 299				
- Tipo de estudio: coste utilidad				
- Fuente de datos: ensayo clínico, estudio observacional y modelo de Markov				
- Perspectiva: SNS + servicios sociales				
- Población del escenario base (datos clínicos del ensayo 200): Se toma la población que recibe el fármaco en 3ª línea por similitud con la indicación aprobada por EMA				
- Variables principales de resultado: coste por AVAC				
- Horizonte temporal: 50 años				
- Costes incluidos en el estudio: costes de adquisición de los fármacos, costes médicos asociados, coste de monitorización y pruebas necesarias (en el caso del TMO se considera también el coste del procedimiento).				
- Tasa de descuento aplicada en costes y en resultados de salud.: no indicado				
- Valores de utilidad considerados: ensayo IRIS de tratamiento de LMC con Imatinib				
- Análisis de sensibilidad: sí				
- Conflicto de interés: no				
COSTES (1)	Bosutinib	TMO	Hidroxiurea	Coste incremental por paciente (2)
Coste total del paciente (3)	156.902 €	205.846 €	-	-48.944 €
Coste total del paciente (3)	156.902 €	-	35.367 €	+121.535 €
EFFECTOS (1)	Bosutinib	TMO	Hidroxiurea	Incrementos por paciente
AVGs ganados	12.75	6.60	-	6.15 AVGs
AVACs ganados	7.26	3.70	-	3.56 AVACs
AVGs ganados	12.75	-	3.52	9.23 AVGs
AVACs ganados	7.26	-	2.43	4.83 AVACs
Utilidad calculada (3)	0,85 para bosutinib y hidroxicarbamida, 0,71 para el trasplante de células madre.			
RATIO DE COSTE EFECTIVIDAD INCREMENTAL(1)				CEI
Caso base vs TMO				Bosutinib opción dominante
Caso base vs Hidroxiurea				25.162 € / AVAC
Resultados más plausible tras revisión del comité				51.600 € / AVAC
(1) Se incluyen los datos del caso base para la fase crónica presentado por el laboratorio (incluyendo descuento confidencial aplicado)				
(2) Coste global de los recursos de cada opción presentado en el estudio				
(3) Relación AVACs/AVGs				

Para la fase crónica se consideró que no se cumplían los criterios End of Life puesto que la expectativa de vida de estos pacientes es superior a los 24 meses.

Sería necesaria una reducción mayor del 25% global del tratamiento (adicional al descuento confidencial pactado) para alcanzar un ICER por debajo del umbral máximo de coste efectividad considerado por NICE.

7.5 Estimación del impacto económico global a nivel estatal**IMPACTO EXCLUYENDO PACIENTES CON MUTACIÓN T315I**

Teniendo en cuenta los datos aportados por el fabricante en la solicitud a NICE y la población de nuestro país, el número de pacientes nuevos cada año candidatos a tratamiento con bosutinib o ponatinib (excluyendo la mutación T315I) sería de 67 de los cuales 60 serían en fase crónica.

Esta estimación no incluye el posible uso de estos fármacos **fuera de la indicación**, de acuerdo con las recomendaciones de todas las guías disponibles. Esto unido a que no se ha fijado precio en nuestro país lo que aumenta la incertidumbre del posible impacto (no conocemos el coste incremental respecto a otros ITKs disponibles).

Este cálculo no tiene en cuenta la **población de pacientes con LMC prevalente** (hasta 8 veces superior según datos del mismo informe) por lo que el impacto presupuestario inicial podría ser muy superior.

No conocemos el tiempo de tratamiento medio con bosutinib (dato confidencial en el informe NICE publicado), además este dato era uno de los principales factores modificadores del ratio coste efectividad incremental.

Asunciones realizadas en el cálculo de impacto presupuestario:

a) Precio: el solicitado de Reino Unido para ambos fármacos. Coste de trasplante de médula y hidroxiurea según tabla de costes del apartado anterior.

b) Duración de tratamiento: un tercio de los pacientes abandona el tratamiento cada año, teniendo en cuenta los resultados del ensayo con Ponatinib (tras una mediana de seguimiento de 15 meses), por lo que el impacto presupuestario se estabilizaría en el tercer año. Para Hidroxiurea se asume mediana de duración de 3 años por similitud y para TAMO 2 años.

c) Población de pacientes candidatos inicial: el primer año el número de pacientes candidatos será el doble de los casos incidentes candidatos a tratamiento con bosutinib o ponatinib (2 x 60 = 120 casos)

d) Distribución de alternativas: siguiendo las estimaciones del fabricante suponemos que 2/3 de los pacientes recibirían hidroxiurea y 1/3 recibiría un TAMO si no estuvieran disponibles los fármacos evaluados

	Año 1	Año 2	Año 3	TOTAL
Escenario 1 Tratamiento con BOSUTINIB/ PONATINIB				
Nº de pacientes	120 nuevos	60 nuevos + 80 cont	60 nuevos + 80 cont	
Coste	6.451.056 €	7.526.232 €	7.526.232 €	+ 21.503.520 €
Escenario 2 HIDROXIUREA				
Nº de pacientes	80 nuevos	40 nuevos + 53 cont	40 nuevos + 53 cont	
Coste	29.200 €	33.945 €	33.945 €	- 97.090 €
Escenario 2 TAMO				
Nº de pacientes	40 nuevos	20 nuevos + 20 cont	20 nuevos + 20 cont	
Coste	3.340.840 €	3.340.840 €	3.340.840 €	- 10.022.520 €
IMPACTO PRESUPUESTARIO	+ 3.081.016	+ 4.151.447 €	+ 4.151.447 €	+ 11.383.910 €

IMPACTO EN PACIENTES CON MUTACIÓN T315I

Aproximadamente en nuestro país se diagnostican 700 casos de LMC al año¹⁷. Asumiendo que el 5% de los pacientes desarrollan anualmente resistencia a imatinib y que entre un 15 – 20 % de pacientes que desarrollan resistencia a imatinib presentan la mutación T315I Error: No se encuentra la fuente de referencia:

IP anual = 700 pacientes diagnosticados/año x 5% resistencia x 20% mutación T315I x 53.758.8 €/año = 376.312 €/año

9. AREA DE CONCLUSIONES.

9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

A) Aspectos clínico-terapéuticos

Tanto bosutinib como ponatinib (en las indicaciones autorizadas) están dirigidos a un grupo de paciente de LMC que cuenta con escasas opciones terapéuticas en la actualidad, aparte del trasplante de progenitores hematopoyéticos (potencialmente curativo). El único tratamiento farmacológico utilizado, la hidroxiurea, se considera más bien como un tratamiento de soporte que en el mejor de los casos puede proporcionar una respuesta hematológica y se reserva para pacientes mayores sin posibilidades de trasplante.

Ambos fármacos ofrecen un beneficio clínico objetivo reflejado en una obtención de respuesta citogenética completa en una proporción en torno al 40%. El principal problema es la dificultad de interpretar la magnitud de este beneficio cuando los ensayos clínicos se han realizado sin grupo comparador, con los sesgos potenciales que este diseño introduce. En el caso de Bosutinib, la indicación aprobada por EMA se basa en un análisis post-hoc de 52 pacientes del ensayo clínico, por lo que se ha concedido únicamente una aprobación condicional hasta que se complete el estudio en marcha en esta población.

Los pacientes que ya han agotado las posibilidades de tratamiento con otros ITKs ya aprobados para el tratamiento de la LMC (imatinib, dasatinib y/o nilotinib), bien por intolerancia, toxicidad o perfil de mutaciones, podrían beneficiarse de estos 2 fármacos siempre que no se consideren candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos por la situación de su enfermedad. Ponatinib por su parte presenta también una respuesta importante entre los pacientes con mutación T315I, para los que ninguno de los ITKs tiene actividad, y podría ser una alternativa de tratamiento en estos paciente (como puente al trasplante). En USA existe otro fármaco aprobado en esta población (pero no está disponible en Europa).

En cuanto a la toxicidad, bosutinib presenta fundamentalmente reacciones adversas hematológicas, diarrea, rash y alteraciones hidroelectrolíticas pero con una gravedad similar a otros fármacos del grupo que puede diferenciarse de otros ITKs disponibles.

Ponatinib por su parte ha sido objeto de alertas importantes de seguridad post-comercialización por aparición de fenómenos tromboembólico y oclusión vascular en más de un 25% de los pacientes tratados. La FDA retiró el tratamiento temporalmente por este motivo aunque ha establecido unas recomendaciones de seguridad (en línea con las establecidas por EMA) que parece que van a motivar la re-introducción del fármaco nuevamente aunque se mantiene un debate activo sobre el perfil beneficio/riesgo de este fármaco.

B) Coste, Coste eficacia incremental e Impacto presupuestario

El coste de estos fármacos no ha sido fijado en España todavía, pero si asumimos un coste similar al de Reino Unido la relación coste efectividad incremental estaría por encima del umbral de referencia fijado por NICE, según los datos publicados e incluso contemplando descuentos confidenciales. Sería necesaria una reducción de los costes globales del tratamiento de al menos un 25% para que el fármaco se considerase coste-efectivo siguiendo estas reglas.

El impacto presupuestario en cuanto a costes farmacológicos, para la indicación aprobada en fase crónica sin incluir la mutación T315I, es superior a los 6 millones de euros año según los cálculos realizados en este informe. Si tenemos en cuenta los costes del procedimiento de TAMO el impacto presupuestario seguiría siendo superior a los 3 millones de euros y no tenemos certeza de los beneficios obtenidos a cambio por las características de los ensayos clínicos realizados.

En nuestro país no existe reglas de aceptación en cuanto al umbral coste-efectividad pero parece razonable que el precio de los nuevos ITKs no supere inicialmente el precio máximo fijado para otros ITKs puesto que la evidencia que sustenta su beneficio es limitada y no se cuentan con estudios comparativos versus otros

ITK, el perfil beneficio/riesgo de ponatinib está en entredicho y pueden llegar a competir en la práctica clínica con el resto de fármacos disponible, de acuerdo a las guías de práctica clínica más extendidas.

9.2 Decisión

-La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como:

[Pulse aquí para instrucciones](#)

9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)

[Pulse aquí para instrucciones](#)

9.4 Plan de seguimiento

Identificar sistemas de definición del uso restringido a través de sistemas de prescripción, validación y dispensación.

[Pulse aquí para instrucciones](#)

10. BIBLIOGRAFÍA

Incluir las referencias utilizadas en el informe de evaluación, según su orden de aparición en el texto y siguiendo las normas Vancouver

Formulario de declaración de conflictos de intereses

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

– **Nombre y apellidos:**

– **Institución en la que trabaja:**

– **Institución que le vincula al informe.** Ej: sociedades científicas, grupo de trabajo, etc.
(contestar sólo si es diferente a la anterior):

Participación en el informe de evaluación como:

- 1-Autor/a
- 2-Tutor/a
- 3-Revisor/a externo/a

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

A- Intereses personales (En caso afirmativo especificar):

SI

NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

B- Intereses no personales (En caso afirmativo especificar):

SI

NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)

FECHA

FIRMA

Bosutinib**Tabla 5.2.b.1**
Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane)
Evaluaciones del riesgo de sesgo

Item	Descripción (cita)	Apoyo para la valoración, observaciones que fundamentan la evaluación.	Evaluación del riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)
Sesgo de selección			
Generación de la secuencia de aleatorización	No procede, EC no aleatorizado		Alto riesgo
Ocultación de la asignación	No procede, EC no aleatorizado		Alto riesgo
Sesgo de realización			
Cegamiento de los participantes y del personal	No procede, EC abierto		Alto riesgo
Sesgo de detección			
Cegamiento de los evaluadores	No procede, EC abierto		Bajo riesgo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	No procede, EC abierto		Bajo riesgo
Sesgo de desgaste			
Manejo de los datos de resultado incompletos	Las variables de supervivencia y supervivencia libre de progresión se definen en tiempo y se muestran los resultados en % de pacientes que sobreviven y no progresan en un tiempo determinado. Estos resultados sí se muestran en informe EPAR pero no en EC pivotales. Se excluyen del análisis molecular los pacientes que reclutados en determinados países en los que no es posible la realización del test.		Riesgo poco claro Alto riesgo
Sesgo de notificación			
Notificación selectiva de resultados	En el EC de bosutinib tras imatinib en primera línea se define la variable principal (MCyR en semana 24), pero muestran además resultados de MCyR acumulados, que no definen. Muestran resultados de respuesta molecular acumulada, respuesta hematológica, supervivencia y tiempo libre de progresión que no especifican como variables secundarias en el método. En el caso del EC tras imatinib y nilotinib y/o dasatinib, no se especifican en el método las variables principales y secundarias.		Bajo riesgo Bajo riesgo

Ponatinib**Tabla 5.2.b.1**
Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane)
Evaluaciones del riesgo de sesgo

Item	Descripción (cita)	Apoyo para la valoración, observaciones que fundamentan la evaluación.	Evaluación del riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)
Sesgo de selección			
Generación de la secuencia de aleatorización	No procede, EC no aleatorizado		Alto riesgo
Ocultación de la asignación	No procede, EC no aleatorizado		Alto riesgo
Sesgo de realización			
Cegamiento de los participantes y del personal	No procede, EC abierto		Alto riesgo
Sesgo de detección			
Cegamiento de los evaluadores	No procede, EC abierto		Bajo riesgo

Cegamiento de los evaluadores del resultado	No procede, EC abierto		Bajo riesgo
Sesgo de desgaste			
Manejo de los datos de resultado incompletos	Las variables de supervivencia y supervivencia libre de progresión se definen en tiempo y se muestran los resultados en % de pacientes que sobreviven y no progresan en un tiempo determinado.		Riesgo poco claro
Sesgo de notificación			
Notificación selectiva de resultados			

Bosutinib y ponatinib**5.2.b.2 Tabla 3****CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO**

	SI /NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	No procede	Comparador, pauta, dosis, ¿es el tiempo de tratamiento el adecuado?
¿Son importantes clínicamente los resultados?	No procede	¿Se podría considerar la diferencia obtenida como mejora clínica relevante?
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	Si	¿Es la variable evaluada un resultado medido habitualmente en la clínica?
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	Si	¿Nuestros pacientes son como los de la población estudiada?
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	Si	¿La práctica asistencial ensayada es factible?
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		Comentarios

ANEXO 2. HOJA DE INSTRUCCIONES PARA ALEGACIONES/PROPUESTAS AL BORRADOR DE INFORME DE EVALUACIÓN DE BOSUTINIB Y PONATINIB PARA LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA.

Nombre persona que hace la alegación propuesta:

Cargo que ocupa:

Centro, sociedad o empresa:

Teléfono de contacto:

FÁRMACO: **BOSUTINIB Y PONATINIB**

INDICACIÓN/ES: **LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA.**

Le rogamos **consigne en el recuadro del anexo 3 su propuesta** (donde indica texto de la alegación), justificándola, en su caso, con datos clínicos publicados. La propuesta ha de ceñirse a un punto específico del informe. Si tiene más de un aspecto sobre el que hacer una propuesta, por favor, rellene otro impreso (hasta máximo tres). Le agradeceremos que sea lo más conciso posible y se ajuste a este espacio usando este mismo tipo de letra (Arial 10). Dado que GÉNESIS acepta propuestas de todos los agentes implicados, no podemos comprometernos a incorporar al proceso de revisión análisis más extensos ni hojas adicionales. GÉNESIS se reserva el derecho a hacer públicas las propuestas recibidas, junto con el informe definitivo.

No se admitirán alegaciones presentadas en otro formato distinto, ni como comentarios añadidos al propio texto, etc.

Envíe este impreso por e-mail a: informesgenesis@sefh.es . Se confirmará la recepción de las alegaciones vía e-mail. Si no recibe contestación en tres días, puede asegurarse de la recepción del impreso de alegaciones llamando al 91 571 44 87

Las propuestas presentadas en la forma y plazo previstos serán consideradas para la evaluación del fármaco y la redacción del informe definitivo. El grupo GENESIS se reserva el derecho de no incluir las alegaciones recibidas una vez pasado el plazo de dos semanas.

NO SE ADMITIRAN ALEGACIONES EN ESTE RECUADRO. SOLO SE ADMITIRAN ALEGACIONES EN EL RECUADRO DEL ANEXO 3 Y MAXIMO 3 IMPRESOS.

Muchas gracias por su colaboración.

ANEXO 3: IMPRESO DE PROPUESTAS Y ALEGACIONES AL BORRADOR PÚBLICO.**Tutor: Consignar aquí el/los nombre/s del tutor/es**

Alegaciones al borrador público (MAXIMO 3 IMPRESOS)		
		Respuesta Tutor
		Respuesta Tutor
		Respuesta Tutor
		Respuesta Tutor
		Respuesta Tutor
		Respuesta Tutor
		Respuesta Tutor
		Respuesta Tutor

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V, Santos-Ramos B. Grupo de Evaluación de Novedades y Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de Medicamentos (MADRE). Versión 4.0. Dic 2012 [en línea] Disponible en: <http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html>
- ² Giraldo Castellano P, Franco García ME, Palomera Bernal L. Guía Clínica de actuación en LMC. ISBN: 84-607-7225-X. Zaragoza 2003.
- ³ Baccarani M et al. European LeukemiaNet recommendations for the Management of chronic myeloid leucemia: 2013. Blood. 122 (6): 872-884.
- ⁴ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Myelogenous Leukemia. Versión 1.2014. [Consultado 1 octubre 2013] http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf.
- ⁵ National Institute for Health and Clinical Excellence. Bosutinib for previously treated chronic myeloid leukemia.
- ⁶ Santos F et al. Evolution of Therapies for Chronic Myelogenous Leukemia. Cancer J 2011. 17(6):465-476.
- ⁷ Eiring AM et al. Advances in treatment of chronic myeloid leukemia. BMC Medicine 2011. 9:99. [Consultado 10 agosto 2013]. Disponible en <http://www.boomedcentral.com/1741-7015/9/99>.
- ⁸ Jain P et al. Chronic myeloid leukemia: overview of new agents and comparative analysis. Curr Treatm Opt in Oncol 2013. 14:127-143
- ⁹ Hughes TP, Kaeda J, Brandford S et al. International randomised study of interferon versus STI571 (IRIS) study Group: frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leucemia. N Eng Med 2003. 349:1423-1432
- ¹⁰ Cortes JE, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, Kim DW, Turkina AG, Shen ZX, Pasquini R, Khoury HJ, Arkin S, Volkert A, Besson N, Abbas R, Wang J, Leip E, Gambacorti-Passerini C. 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 Oct 27; 118(17):4567-76.
- ¹¹ Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, Gambacorti-Passerini C, Baccarani M, Kim DW, Zaritsky A, Countouriotis A, Besson N, Leip E, Kelly V, Brümmendorf TH. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. Blood. 2012 Apr 12;119(15):3403-12.
- ¹² Ficha técnica Bosulif® (AEMPS). [Consultado 10 agosto 2013] Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002373/WC500141721.pdf.
- ¹³ Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C, Nicolini FE et al A phase II Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias. N Engl J Med 369 ;19 (1783-1796).
- ¹⁴ Oehler VG. Update on current monitoring recommendations in chronic myeloid leukemia: practical points for clinical practice. [Haematology Am Soc Hematol Educ Program](#). 2013;2013:176-83
- ¹⁵ Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) updates on the risks of serious vascular occlusive events associated with cancer medicine Iclusig. [Consultado 18 noviembre 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/11/WC500154025.pdf.
- ¹⁶ FDA Drug Safety Communication: FDA requires multiple new safety measures for leukemia drug Iclusig; company expected to resume marketing [Acceso 20/12/2013]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm379554.htm>
- ¹⁷ Gabriel R, López-Abente G, Sánchez-Gómez LM, Muñiz J. Libro blanco de la leucemia en España 2002. Nova Sidonia Ed Madrid 2002: 40.

