



EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE LA LISTA COMPLEMENTARIA DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS AL PETITORIO NACIONAL UNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

I. DATOS DEL MEDICAMENTO

Medicamento	: Nilotinib 200mg tableta
Indicación/Condición Clínica	: Leucemia mieloide crónica (solicitada por EsSalud)

II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

– Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación:

Food and Drug Administration (FDA): ¹ autoriza su uso en pacientes adultos con:

- Leucemia mielógena crónica cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) de la fase crónica y la fase acelerada con resistencia o intolerancia a tratamiento previo que incluye imatinib. La eficacia de nilotinib se basa en las tasa de respuesta hematológica y citogenética (2007).
- Leucemia mieloide crónica (LMC) cromosoma Filadelfia positivo, de nuevo diagnóstico, en fase crónica. La eficacia de nilotinib se basa en la respuesta molecular mayor y las tasas de respuesta citogenética. El estudio está en curso y se requieren de datos adicionales para determinar resultados a largo plazo. (Aprobación acelerada-2011).

European Medicines Agency (EMA): ²

Nilotinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- LMC cromosoma Filadelfia positivo en fase crónica y en fase acelerada, con resistencia o intolerancia a un tratamiento previo, incluido imatinib. No se dispone de datos de eficacia en pacientes con LMC en crisis blástica.(2007).
- Leucemia mieloide crónica (LMC) cromosoma Filadelfia positivo, de nuevo diagnóstico, en fase crónica (ampliación de la indicación) (2011).

– Dosis y administración:

- LMC cromosoma (Ph+) en fase crónica recién diagnosticados es 300 mg dos veces al día, administrada por vía oral.
- LMC cromosoma (Ph+) en fase crónica y en fase acelerada resistente o intolerante es 400 mg dos veces al día administrada por vía oral ^{1,2}

¹ Food and Drug Administration (FDA). TASIGNA® (Nilotinib) [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2013]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.

² European Medicines Agency (EMA). TASIGNA ® (Nilotinib) [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2013]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>.



2.1 EFICACIA

Leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) de diagnóstico reciente

- Ensayo ENESTnd (2010)³. Es un estudio aleatorizado que compararon dos diferentes dosis de nilotinib (300mg dos veces/día o 400mg dos veces/día) con imatinib (400mg/día) en 846 pacientes con LMC en fase crónica no tratados previamente, midieron como resultado principal la tasa de respuesta molecular mayor (RMM) y como resultado secundario la respuesta citogenética completa (RCC). No se reportó la supervivencia global. Después de 12 meses seguimiento los resultados fueron:
 - RMM fue 44%, 43% en aquellos que recibieron nilotinib de 300mg y 400mg respectivamente y 22% en aquellos que recibieron imatinib ($p < 0.001$).
 - RCC fue 80%, 78% en aquellos que recibieron nilotinib de 300mg y 400mg respectivamente y 65% en aquellos que recibieron imatinib.
 - Ningún paciente con progresión a la fase acelerada o crisis blástica tuvo una respuesta molecular mayor.
- Ensayo ENESTnd (2011)⁴ a los 24 meses de seguimiento los resultados que compararon nilotinib 300mg y nilotinib 400mg versus imatinib 400mg fueron:
 - RMM fue 71% y 67% versus 44% respectivamente.
 - RCC fue 87% y 85% versus 77% respectivamente.
 - RMC fue 26% y 21% versus 10% respectivamente
 - La tasa de supervivencia global fue similar en los tres grupos 97%, 98% y 96% respectivamente.
- Ensayo ENESTnd (2012)⁵ a los 36 meses de seguimiento los resultados que compararon nilotinib 300mg y nilotinib 400mg versus imatinib 400mg fueron:
 - RMM fue 73% y 70% versus 53% respectivamente.
 - RMC fue 50% y 44% versus 26% respectivamente.
 - La tasa de supervivencia libre de progresión fue 97% y 98% versus 95%, respectivamente que fueron similares entre los grupos.
 - La tasa de supervivencia global también fueron similares con 95%, 97% y 94% respectivamente.

LMC, fase crónica con resistencia o intolerancia a tratamiento previo incluyendo imatinib

UpToDate. *Treatment of chronic myeloid leukemia in chronic phase after failure of initial therapy*. 01/2013.⁶ Menciona que la efectividad de nilotinib en pacientes resistentes o intolerantes a imatinib fueron evaluados en ensayos prospectivos no controlados. Las

³ Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362:2251

⁴ Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol* 2011; 12:841.

⁵ Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia* 2012; 26:2197.

⁶ Negrin R, Schiffer Ch, Larson R, Connor R. Treatment of chronic myeloid leukemia in chronic phase after failure of initial therapy. 2013. www.uptodate.com.



tasas de respuesta citogenética y hematológica completa fueron similares a las observadas con dasatinib. Aproximadamente el 15% de los pacientes con nilotinib interrumpen su tratamiento debido a las toxicidades. La dosis aprobada por la Food and Drug Administration de EE.UU. es de 400mg dos veces al día en los casos de resistencia o intolerancia a imatinib y 300mg dos veces al día para la enfermedad sin tratamiento previo.

Los siguientes son los principales estudios que han evaluado nilotinib para esta indicación:

- Un estudio de fase II examinó el uso de nilotinib en 321 pacientes con LMC en fase crónica con resistencia (70%) o intolerancia a imatinib [Kantarjian HM 2007,2011 – Giles 2013]. Los pacientes recibieron nilotinib 400mg dos veces al día con un aumento de 600mg dos veces al día por una respuesta inadecuada. Los resultados incluyeron:
 - RCM, RCC y RMM se alcanzaron el 59%, el 44% y el 28% de los pacientes respectivamente. Las tasas de respuesta fueron similares en pacientes con resistencia o intolerancia a imatinib.
 - Las tasas estimadas de supervivencia global y supervivencia libre de progresión a los dos años fueron de 87% y 64%, respectivamente [Kantarjian HM 2011]. Las tasas correspondientes a los cuatro años fueron de 78% y 57%, respectivamente [Giles 2013]. Las respuestas parecen ser duraderos el 89% de estos pacientes quienes lograron una respuesta citogenética completa a los 12 meses manteniéndolo durante cuatro años.
- Un ensayo internacional *Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials* (ENACT), 1422 pacientes con LMC en fase crónica y con resistencia (60%) o intolerancia a imatinib fueron tratados con nilotinib 400mg dos veces al día [Nicolini. 2012]. Una RCM se logró en 45% (34% completa). La supervivencia libre de progresión a los 18 meses fue del 80%.

LMC, fase acelerada con resistencia o intolerancia a tratamiento previo incluyendo imatinib.

- UpToDate. *Treatment of chronic myeloid leukemia in accelerated phase. 01/2013*⁷. El estudio fase I de escalada de dosis de nilotinib incluyó 46 pacientes con LMC fase acelerada resistente a imatinib y mostraron tasas de respuesta hematológica y citogenética de 33% y 22% respectivamente (Kantarjian, 2006).

Un estudio de fase II examinó el uso de nilotinib en 119 pacientes con LMC en fase acelerada y resistente (81%) o intolerante a imatinib (Cortes, 2008). Los pacientes recibieron nilotinib 400mg dos veces al día con un aumento de 600mg dos veces al día para una respuesta inadecuada. Los resultados fueron los siguientes:

- 47% de los pacientes alcanzaron una respuesta hematológica (26% respuesta hematológica completa) y el 29% tuvieron una respuesta citogenética mayor (16% completa). Un año de supervivencia global fue en el 79% de pacientes.

⁷ Negrin R, Schiffer Ch. Treatment of chronic myeloid leukemia in accelerated phase. 2013. www.uptodate.com



- En un seguimiento posterior, el 66% de los pacientes que lograron una respuesta citogenética mayor mantuvieron esta respuesta a los 24 meses [25]. Las tasas de supervivencia global estimada y libre de progresión a los 24 meses fueron del 70% y el 33% respectivamente.

LMC, fase blástica con resistencia o intolerancia a tratamiento previo incluyendo imatinib.

No se encontró información en las fuentes consultadas.

2.2 SEGURIDAD

- Kantarjian.(2010)⁸

Table 2. Adverse Events and Newly Occurring or Worsening Hematologic or Biochemical Laboratory Abnormalities in the Safety Population.*

Adverse Event	All Grades†			Grade 3 or 4†		
	Nilotinib, 300 mg (N=279)	Nilotinib, 400 mg (N=277)	Imatinib (N=280)	Nilotinib, 300 mg (N=279)	Nilotinib, 400 mg (N=277)	Imatinib (N=280)
	<i>number of patients (percent)</i>					
Nonhematologic adverse event‡:						
Rash	86 (31)	100 (36)	32 (11)	1 (<1)	7 (3)	4 (1)
Headache	39 (14)	58 (21)	23 (8)	3 (1)	3 (1)	0
Nausea	32 (11)	54 (19)	86 (31)	1 (<1)	3 (1)	0
Alopecia	22 (8)	36 (13)	11 (4)	0	0	0
Pruritus	41 (15)	36 (13)	15 (5)	1 (<1)	1 (<1)	0
Myalgia	27 (10)	28 (10)	28 (10)	1 (<1)	0	0
Fatigue	30 (11)	25 (9)	22 (8)	0	2 (1)	1 (<1)
Vomiting	13 (5)	24 (9)	40 (14)	0	3 (1)	0
Diarrhea	22 (8)	18 (6)	60 (21)	2 (1)	0	3 (1)
Muscle spasm	20 (7)	17 (6)	67 (24)	0	2 (1)	2 (1)
Peripheral edema	14 (5)	15 (5)	38 (14)	0	0	0
Eyelid edema	2 (1)	5 (2)	37 (13)	0	1 (<1)	1 (<1)
Periorbital edema	1 (<1)	2 (1)	34 (12)	0	0	0
Hematologic abnormality						
Neutropenia	120 (43)	106 (38)	189 (68)	33 (12)	27 (10)	56 (20)
Thrombocytopenia	133 (48)	136 (49)	156 (56)	28 (10)	33 (12)	24 (9)
Anemia	105 (38)	105 (38)	132 (47)	9 (3)	9 (3)	14 (5)
Biochemical abnormality						
Increased total bilirubin	149 (53)	171 (62)	27 (10)	10 (4)	21 (8)	1 (<1)
Increased alkaline phosphatase	59 (21)	76 (27)	92 (33)	0	0	1 (<1)
Decreased phosphate	88 (32)	94 (34)	126 (45)	13 (5)	13 (5)	21 (8)
Increased glucose	100 (36)	113 (41)	57 (20)	17 (6)	10 (4)	0
Increased lipase	67 (24)	80 (29)	30 (11)	16 (6)	16 (6)	9 (3)
Increased amylase	42 (15)	51 (18)	35 (12)	1 (<1)	3 (1)	4 (1)
Increased creatinine	13 (5)	15 (5)	36 (13)	0	0	1 (<1)
Increased ALT	184 (66)	203 (73)	57 (20)	11 (4)	25 (9)	7 (2)
Increased AST	112 (40)	134 (48)	65 (23)	4 (1)	8 (3)	3 (1)

* ALT denotes alanine aminotransferase, and AST aspartate aminotransferase.
† Nilotinib was administered at a dose of either 300 mg or 400 mg twice daily, and imatinib at a dose of 400 mg once daily.
‡ Listed are all nonhematologic adverse events that occurred in at least 10% of patients in any group.

⁸ DASISION study: Kantarjian H, Shah P, Hochhaus A, et al . Dasatinib versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2010;362:2260-70.



- UpToDate. *Treatment of chronic myeloid leukemia in chronic phase after failure of initial therapy.* 01/2013.⁹

Los efectos secundarios (grado 3/4) reportados en el estudio fase II (321 pacientes) incluyeron trombocitopenia (28%), neutropenia (28%), elevación de la lipasa (15%), hiperglucemia (11%), hipofosfatemia (10%), y la prolongación del intervalo QT (3%). Derrame pleural, derrame pericárdico o edema pulmonar ocurrieron en <1% de los pacientes.

Las toxicidades graves (grado 3/4) reportadas en el estudio multicentrico (1422 pacientes) incluyeron: trombocitopenia (22%), neutropenia (14%), elevación de la lipasa (7%), hiperbilirrubinemia (4%). Toxicidades no hematológicas fueron generalmente leves, pero incluyeron erupción cutánea, dolor de cabeza, fatiga, prurito, náuseas y mialgias.

- UpToDate. *Treatment of chronic myeloid leukemia in accelerated phase.* 01/2013¹⁰.

Los efectos secundarios grado 3/4 incluyeron trombocitopenia (35 por ciento), neutropenia (21 por ciento), y el aumento de la lipasa (18 por ciento).

2.3 REGISTROS

A Enero 2013 ¹¹

Medicamento	Nº de Registros Sanitarios vigentes
Dasatinib 50mg tableta	1
Dasatinib 70mg tableta	1
Imatinib 400mg tableta	10
Imatinib 100mg tableta	5
Imatinib 600mg tableta	-
Nilotinib 200mg tableta	1

2.4 COSTO¹²

- Dasatinib 50mg tabletas: S/ 166.54
- Imatinib 400mg tableta: S/ 15.50
- Nilotinib 200mg tableta: S/ 119.83

III. CONCLUSIÓN

En base a la información revisada respecto a Nilotinib 200mg tableta para leucemia mieloide crónica, el Equipo Técnico no considera su inclusión en la Lista Complementaria de Medicamentos para tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME vigente. A la fecha existen pocos estudios respecto a su eficacia así como limitada información sobre su seguridad, se requiere de mayor evidencia para poder evaluar el uso de este medicamento en la indicación solicitada.

⁹ Negrin R, Schiffer Ch, Larson R, Connor R. Treatment of chronic myeloid leukemia in chronic phase after failure of initial therapy. 2013. www.uptodate.com.

¹⁰ Negrin R, Schiffer Ch. Treatment of chronic myeloid leukemia in accelerated phase. 2013. www.uptodate.com

¹¹ Sistema integrado de Medicamentos. SI-DIGEMID. [Fecha de consulta: Enero 2013]

¹² Sistema electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). Consultado 6 de Febrero 2013. <http://www2.seace.gob.pe/>



Recomendamos que la DIGEMID al amparo del Art. 6.14 de la Resolución Ministerial N° 540-2011/MINSA tenga en consideración estas conclusiones para la opinión sustentada sobre este medicamento.

Medicamentos	Esquemas	R. Dasatinib	R. Nilotinib	R. Imatinib
Dasatinib 50mg tab	100mg/día/año	S/. 121,574.20		
Nilotinib 200mg tab	400mg/bid/año		S/. 174,951.80	
Imatinib 400mg tab	800mg/día/año			S/. 11,315.00
2 años de tratamiento		S/. 243,148.40	S/. 349,903.60	S/. 22,630.00
Diferencia de costos en relación a Imatinib		S/. 220,518.40	S/. 327,273.60	
Variación Eficacia		0.21 ¹³	No hay datos	
Seguridad		0.10 ¹⁴	No hay datos	
Dinero por paciente tratado		S/. 1,157,849.52		
Paciente dejado de tratar con Imatinib		51		

Por cada paciente tratado con Dasatinib se dejaría de tratar 51 pacientes con Imatinib

¹³ Kantarjian H, Pasquini R, Lévy V, Jootar S, Holowiecki J, Hamerschlak N, Hughes T, Bleickardt E, Dejardin D, Cortes J, Shah NP. Cancer. 2009 Sep 15;115(18):4136-47. doi: 10.1002/cncr.24504.

¹⁴ Kantarjian H, Pasquini R, Lévy V, Jootar S, Holowiecki J, Hamerschlak N, Hughes T, Bleickardt E, Dejardin D, Cortes J, Shah NP. Cancer. 2009 Sep 15;115(18):4136-47. doi: 10.1002/cncr.24504.