



**Evaluación del tratamiento para Leucemia
Mieloide Crónica con inhibidores de tirosin kinasa.
Once años de experiencia de cobertura financiera
por el Fondo Nacional de Recursos.**

**Unidad de Evaluación
Fondo Nacional de Recursos**

Setiembre 2019

Contenido:

- Introducción.....2
- Objetivos.....4
- Metodología.....4
- Resultados6
 - 1. Análisis de supervivencia.....10
 - 1a. Supervivencia global.....10
 - 1b. Supervivencia al cambio de marca.....12
 - 2. Análisis de respuesta citogenética y molecular.....15
 - 2a. Respuesta citogenética completa.....15
 - 2b. Respuesta molecular completa.....17
 - 2c. Respuesta molecular mayor.....19
 - 3. Análisis de fallos de tratamiento.....20
 - 3a. Fallos de tratamiento global.....20
 - 3b. Fallos de tratamiento al cambio de marca.....21
 - 4. Eventos adversos.....21
- Discusión24
- Bibliografía27
- Anexos30

Evaluación del tratamiento para Leucemia Mieloide Crónica con inhibidores de tirosin kinasa. Once años de experiencia de cobertura financiera por el Fondo Nacional de Recursos.

Abreviaturas:

FDA	Food and Drug Administration
FNR	Fondo Nacional de Recursos
GIST	Tumor estromal gastrointestinal (sigla en inglés)
LAL	Leucemia aguda linfoblástica
LMC	Leucemia mieloide crónica
Ph	Cromosoma Philadelphia
IsTK	Inhibidores de tirosin quinasa
SVG	Sobrevida Global
RCC	Respuesta citogenética completa
RMC	Respuesta molecular completa
RMM	Respuesta molecular mayor
EI	Escala internacional

Introducción

El Fondo Nacional de Recursos (FNR) es un organismo público no estatal, creado por ley en Uruguay en el año 1979, forma parte del Sistema Nacional Integrado de Salud, y brinda cobertura financiera para procedimientos y medicamentos de alto costo.

Desde el 1ero enero del año 2005 el mesilato de imatinib (inhibidor selectivo de la BCR-ABL entre otras proteínas con actividad tirosinquinasa) fue uno de los medicamentos incorporados para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC).

La indicación de imatinib fue luego ampliada para tumores estromales gastrointestinales (GIST) y para leucemia aguda linfoblástica (LAL) Philadelphia positivo (Ph+).

Posteriormente se incorporaron a la cobertura del FNR otros inhibidores de tirosina quinasa (IsTK) dasatinib y nilotinib para la falla de tratamiento o intolerancia a imatinib en la LMC y sunitinib como segunda línea frente a la progresión lesional en GIST **(1)**.

La LMC se engloba dentro del grupo de las neoplasias mieloproliferativas, de predominio granulocítico. Constituye el 15-20% de todas las leucemias y se caracteriza por el desarrollo en tres fases: crónica, acelerada y blástica.

Existe una proliferación desregulada de granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) hallándose formas maduras y en proceso madurativo tanto en sangre como en médula ósea.

Se trata de un desorden clonal, dado por la traslocación recíproca entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22, desarrollando el cromosoma Philadelphia (Ph) que combina los genes BCR (cromosoma 22) con el ABL1 (cromosoma 9). La consecuencia es la generación de la proteína de fusión BCR-ABL1, con actividad catalítica tirosinquinasa, lo cual desencadena una proliferación celular descontrolada en las células afectadas, maduración discordante y el escape de la apoptosis **(2-4)**

El tratamiento de elección en primera línea, son los fármacos IsTK, siendo el imatinib el mayormente utilizado y el primero en cambiar el curso evolutivo de esta enfermedad. **(5-6)**

El estudio IRIS comparó imatinib versus tratamiento con interferón y bajas dosis de citarabina, en primera línea de tratamiento de pacientes en fase crónica, evidenciando que los pacientes bajo tratamiento con imatinib presentaban mayores tasas de respuesta hematológica y citogenética, con mejor perfil de seguridad. **(7)**

El mismo fue registrado por el laboratorio Novartis con el nombre comercial Gleevec (Glivec en español) aprobado en 2001 por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos.

Publicaciones internacionales sugieren que debido principalmente a esta droga, la tasa relativa de sobrevida a 5 años pasó de 21% en los diagnosticados entre 1973 y 1979 , a 80% entre los diagnosticados entre 2001 y 2008 (8).

En el trabajo realizado en Uruguay por el Dr. Muxi y colaboradores (9) que recibió el premio de la Academia Nacional de Medicina, se describen las bases científicas que avalaron las normativas de cobertura para los dos primeros medicamentos de alto costo incorporados por el FNR (imatinib y rituximab), así como la metodología de trabajo utilizada para su implementación. En dicho trabajo la sobrevida a dos años de los pacientes con LMC, bajo imatinib fue de 92.7%.

Con la expiración de la patente de imatinib (año 2013) se aprobaron los productos genéricos del mismo, ofreciendo una alternativa de menor costo. Sin embargo en términos de efectividad los resultados no son claros. Algunas versiones de genéricos demuestran menor efectividad y peor seguridad que el original (10-11) en base a estudios con pequeño numero de casos. Por otra parte, otras publicaciones aumentan las controversias, con argumentos a favor de la similitud en eficacia entre genéricos y el imatinib original (12-13). En el año 2008, el FNR incorporo el primer genérico de imatinib, con nombre comercial de IMATIN (laboratorio Libra); posteriormente se incorporaron las marcas SERVIMEDIC (Servimedic, año 2009), Kimatinib (Clausen, año 2009) y TIMAB (Cufre, año 2015). Una vez iniciado el tratamiento, la gran mayoría de los pacientes continuaba recibiendo la misma marca de inicio, pero podía suceder que en el caso de no haber disponibilidad para la marca de imatinib que venia recibiendo al momento del retiro en farmacia, se le adjudicara a ese paciente otra marca disponible.

La normativa del FNR cubre el tratamiento de la LMC en primera línea con imatinib y la opción frente a intolerancia o falla de tratamiento son el cambio a Dasatinib o Nilotinib, ambos IsTK de segunda generación. La elección por uno u otro queda a criterio del medico tratante, quien además es el encargado de enviar de forma periódica informes de respuesta al tratamiento. El estudio citogenético se solicita al inicio del tratamiento y luego cada 6 meses hasta su negativizacion, para luego continuar con la determinación cuantitativa de bcr –abl (molecular).

Los seguimientos se han ido adaptando a lo largo de estos años a los cambios en las recomendaciones internacionales, pero también a la disponibilidad de los estudios. A partir del año 2010, se incorpora como requisito del FNR para el seguimiento de estos pacientes el estudio cuantitativo de bcr –abl (previamente solo se contaba con estudio cualitativo). En cuanto a la falla de tratamiento con IsTK, la misma puede ser primaria (cuando se falla en alcanzar la respuesta esperada, lo cual ocurre en un 25% pacientes en fase crónica) o secundaria, con pérdida de la respuesta inicial (8% a los dos años en fase crónica).

Habitualmente los eventos adversos son menores, y bien tolerados. Frente a eventos adversos de entidad (grado 3/ 4) que persisten luego de descender dosis y/o tratamiento sintomático, se requiere cambio a un segundo inhibidor de tirosin quinasa.

El presente trabajo corresponde a la evaluación de los primeros 11 años de iniciada la cobertura financiera con IsTK para LMC, centrado en resultados de sobrevida, eficacia y seguridad del tratamiento.

Objetivos generales:

Evaluar resultados del tratamiento con inhibidores de tirosin quinasa para LMC, de los pacientes tratados bajo cobertura del FNR entre el 1 de enero de 2005 hasta 31 de mayo de 2016.

Objetivos específicos:

- Conocer la sobrevida global (SVG) de esta población.
- Identificar factores asociados a supervivencia.
- Conocer la incidencia acumulada de respuesta citogenética completa (RCC) y molecular completa (RMC) y molecular mayor (RMM) de aquellos en los que se contaba con el dato.
- En esta población identificar factores asociados a la respuesta RCC, RMC y RMM, incluyendo entre los factores a la primera marca de imatinib recibida
- Conocer la SVG según primera marca de imatinib recibida.
- Conocer la sobrevida libre de fallo (SLF) según primera marca de imatinib recibida.
- Conocer el perfil de seguridad del tratamiento.

Metodología

Se trata de un estudio de cohorte prospectiva de los pacientes con diagnóstico de LMC tratados con IsTK, bajo cobertura por el FNR, entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de mayo de 2016.

Para el análisis de supervivencia, para los diferentes eventos considerados se seleccionó la subpoblación en quienes se autorizó el tratamiento de la LMC con imatinib en fase crónica, que estaban en debut de enfermedad, y que por lo menos tuvieron ingresada una primera dosis periódica posterior (DPP), se tomó como fecha de corte para el seguimiento el 30/09/2017.

Se excluyeron los pacientes con otra situación clínica (fase acelerada, blástica, resistencia al interferón, recaída, progresión lesional bajo tratamiento); y los pacientes con diagnóstico de GIST.

Los datos de las personas fallecidas se obtuvieron del registro de fallecimiento del MSP y del registro de fallecimiento del sistema de seguridad social

Para el análisis según la marca comercial, se consideró la primera marca recibida por el paciente y se censuró al primer cambio de marca en el caso de que esto hubiera sucedido.

Para el análisis de respuesta citogenética y molecular, el dato se obtuvo de los formularios de seguimiento; considerando como RC completa cuando el porcentaje de Ph era igual a 0% y como umbral para definir RM completa un valor < 0.0037 y de molecular mayor < 0.037 medidas por escala internacional.

Desde el punto de vista operativo y teniendo en cuenta el número de pacientes tratados por marca, para la comparación se consideraron 3 grupos: “Glivec”, “Kimatib” y “Otros” (Timab, Imatin y Servimedica).

Para la descripción de los eventos adversos y la comparación entre marcas, se consideraron cada una de las marcas de imatinib (Timab, Servimedica, Kimatib, Glivec, Imatin).

Con respecto al análisis estadístico, para la descripción de las variables se calcularon proporciones para las variables cualitativas, y medias con sus desvíos standard respectivos, medianas y percentiles para las variables cuantitativas.

Para el cálculo de mediana de seguimiento se utilizó el método de Kaplan Meyer invertido.

Para el análisis de supervivencia se utilizó como método no ajustado el de Kaplan Meyer y como análisis multivariado la Regresión de Cox.

Para el análisis multivariado por Regresión de Cox se realizó en primer lugar un análisis bivariado para la selección de las variables a incluir en el modelo utilizando el test de log Rank para las variables “sokal”, “sexo”, “Isoforma” (P190, P210, otras), “respuesta hematológica precoz”, “descenso de dosis Imatinib”, “Inicio de tratamiento mayor a un año” y las “marcas”; mientras que para la variable edad se utilizó una regresión de Cox univariada.

El criterio utilizado para incluir la variable en el modelo multivariado fue una $p < 0,2$ en el análisis bivariado.

Se consideró un nivel de significación estadística de $p < 0.05$

Se utilizó el software Stata 15.1 (College Station, Texas, 2018).

Fuente de datos

Los datos utilizados para la presente evaluación fueron completados por los médicos solicitantes del tratamiento en 3 formularios (“Solicitud”, “Dosis posterior”, “Seguimiento”, ver Anexo 1). Los datos contenidos en los mismos fueron volcados en tres bases de datos en los sistemas del FNR, con las que se generó una base maestra única.

Definición de variables operativas:

Índice de Sokal: el índice de Sokal es una herramienta matemática para la estratificación de la gravedad de los pacientes con LMC Ph positivos. Para su cálculo se considera la edad, el tamaño del bazo por debajo del reborde costal medido en centímetros, el número de plaquetas y el porcentaje de blastos.

Dado que en los registros sólo contamos con el dato “diámetro mayor esplénico por ecografía”, se procedió a estandarizar los resultados ajustando el valor del tamaño esplénico. De acuerdo a la bibliografía, existe una estrecha correlación entre el tamaño del bazo en condiciones fisiológicas y la altura y el sexo (14) De acuerdo a esto se calculó el tamaño de bazo esperado para la altura y sexo para cada paciente. En aquellos pacientes que contaran con un tamaño de bazo reportado mayor al esperado, consideramos la diferencia entre el reportado y el esperado como el tamaño del bazo por debajo del reborde costal para calcular el índice de Sokal. En aquellos donde el tamaño del bazo reportado fue menor o igual al esperado, consideramos el tamaño del bazo por debajo del reborde costal como igual a cero.

Los siguientes son los cálculos para la construcción del Hazard Ratio que refleja el índice.

Índice de Sokal = $\exp [(0,0116 \times (\text{edad} - 43,4)) + (0,0345 (\text{tamaño del bazo} - 7,51)) + 0,188 \times (\text{plaquetas}/700)^2 - 0,563) + 0,0887 \times (\text{blastos en SP} - 2,1)]$

Edad: edad en años al momento de la solicitud de tratamiento.

Bazo: tamaño de bazo corregido por debajo de la parrilla costal calculado según la siguiente pauta.

Tamaño de bazo esperado (TBE):

Tamaño de bazo esperado_(hombres) = $0.0567 \times \text{talla (cm)} + 0.9533$

Tamaño de bazo esperado_(mujeres) = $0.006 \times \text{talla (cm)} + 8.938$

Plaquetas: Número de plaquetas reportado en la solicitud de tratamiento.

Blastos: Porcentaje de blastos reportada en la solicitud de tratamiento.

Categorías de riesgo según índice de Sokal: el índice de Sokal se representa por un hazard ratio a partir del cálculo presentado previamente. Se puede categorizar en los siguientes grupos:

- Bajo riesgo: $HR < 0.8$
- Moderado riesgo: $0.8 \leq HR \leq 1.2$
- Alto riesgo: $HR > 1.2$

Respuesta hematológica: pacientes para los que se reporta remisión hematológica (normalización del hemograma y desaparición de la esplenomegalia)

Respuesta hematológica precoz mantenida: reporte de remisión hematológica en los primeros tres meses de inicio del tratamiento con imatinib, mantenida por lo menos dos meses contiguos.

Respuesta citogenética completa: cero por ciento de células en metafase con el cromosoma Philadelphia.

Respuesta molecular Completa ó Negativización: nivel de expresión del ARN del gen mutado BCR-ABL por escala internacional $II < 0.0037$

Respuesta molecular mayor: nivel de expresión del ARN del gen mutado BCR-ABL por escala internacional $EI < 0.037$

Tiempo al primer dato de respuesta molecular: tiempo desde autorización de tratamiento hasta el primer dato registrado en el sistema informático del FNR (base de seguimiento) de respuesta molecular.

Descenso de dosis por toxicidad: descenso de dosis de imatinib en 100 mg o más, en cualquier momento de la evolución y mantenido por lo menos 1 mes.

Falla de tratamiento: requerimiento de aumento de la dosis de imatinib en 200 mg o más, luego de la tercera dosis, o en quienes se consigna falla de tratamiento o solicita cambio de droga por falla.

Sobrevida global: tiempo de seguimiento desde autorización hasta fallecimiento o la censura si el paciente presenta abandono (fecha de última dosis posterior) o fecha de última novedad, con fecha de corte 31/09/2017.

Sobrevida libre de fallo: tiempo de seguimiento desde autorización hasta la falla de tratamiento o la censura si el paciente presenta abandono (fecha de ultima dosis posterior) o fecha de ultima novedad, con fecha de corte 31/09/2017.

Resultados:

Se autorizaron 468 tratamientos en el periodo considerado, con una mediana de seguimiento de 80,3 meses. En la Tabla 1 se describen las principales características demográficas, de la enfermedad y del inicio del tratamiento farmacológico.

Tabla 1. Descripción de la población total a la solicitud de tratamiento con imatinib (N: 468)

	N	%
Sexo n (%)	M:251 F: 217	53,6 46,4
Origen	Sub-sector privado: 316 Sub-sector publico: 152	67,5 32,5
Edad (media,DE,rango)	52,4 (DE 16,3 / rango 7- 87)	
Media edad según sexo	F: 52,7 M: 52,1	
Procedencia	Montevideo: 210 Interior : 258	45 55
Diagnóstico de fase	Fase crónica: 421 Fase acelerada: 17 Fase blastica: 20 Sin dato fase: 10	90,0 3,6 4,3 2.1
Situación clínica	Debut : 355 Resistencia al interferón: 37 Intolerancia al interferón: 18 Progresión lesional bajo tratamiento: 10 Recaída post tratamiento: 7 Otra situación : 28 Sin dato : 13	75,9 7,9 3,9 2,1 1,5 6,0 2,7
Estratos de edad (años):	< 30 años: 47 30-59: 246 ≥60 años : 175	10,0 52,6 37,4
Descripción isoformas (N : 405)	p210: 364 p190: 21 otras: 20	89,9 5,2 4,9
Mediana de seguimiento (meses)	80,3	
Índice pronóstico sokal al debut (N:433)	Mediana Sokal 0.99 Bajo riesgo: 110 Moderado riesgo: 179 Alto riesgo: 144	 25,4 41,3 33,3
Mediana de tiempo desde la solicitud a la autorización (días)	11 días	
Inicio tratamiento > 1 año del diagnóstico (N:465)	Si: 98 No: 367	21,1 78,9

En la tabla 2 se describen las frecuencias de autorización de imatinib original (glivec) y sus diferentes genéricos.

Tabla 2. Frecuencia de autorizaciones de imatinib según marcas.

	N	%
Glivec	198	42,3
Timab	10	2,1
Servimedica	33	7,1
Kimatinib	199	42,5
Imatin	28	6,0
Total	468	100

Considerando el global de la población un 8.4% cambiaron de marca de imatinib durante su tratamiento. En 135 (28,9%) tratamientos se cambio a un segundo inhibidor de tirosin quinasa, y en 32 casos (6,8%) hacia un tercer inhibidor de tirosin quinasa.

En la siguiente tabla (3) se describen las drogas hacia las cuales se cambió.

Tabla 3. Frecuencia de cambios de inhibidores de tirosin quinasa.

Droga a la cual cambia	Primer cambio	Segundo cambio
	N (%)	N (%)
Dasatinib	108 (80)	7 (21,8)
Nilotinib	27 (20)	25 (78,2)
Totales	135 (100)	32 (100)

Los motivos para el primer cambio de inhibidor de tirosin quinasa fueron en 110 casos (23.5%) por falla de tratamiento y en 25 casos (5.3%) por evento adverso.

La sub-población en fase crónica y en debut de la enfermedad, y con al menos ingresada una dosis posterior, fue de 316 tratamientos. Sus características se describen en la tabla 4. La distribución de frecuencia de tratamientos autorizados en esta subpoblacion según marcas de imatinib se describe en la tabla 5.

Tabla 4. Descripción sub- población, fase crónica en debut de la enfermedad, y al menos 1 Dosis Periódica Posterior (N: 316)

	N	%
Sexo masculino	M:173 F: 143	54,7 45,3
Origen	Sub-sector privado: 216 Sub-sector publico: 100	68,4 31,6
Edad (media)	51,9 (rango 15- 87)	
Media edad según sexo	F: 51,6 M: 52,1	
Procedencia	Montevideo: 145 Interior : 171	45,9 54,1
Estratificación por edad	< 30 años: 33 30-59: 169 ≥60 años : 114	10,4 53,5 36,1
Índice pronóstico sokal (N: 296)	Bajo riesgo: 84 Moderado riesgo: 127 Alto riesgo: 85	28,4 42,9 28,7
Isoformas (N:290)	p210: 266 p190: 11 otras: 13	91,7 3,8 4,5
Inicio tratamiento > 1 año del diagnóstico (N:315)	No: 310 Si: 5	98,4 1,6

Tabla 5 Frecuencia autorizaciones según marcas de imatinib en población en fase crónica / debut de la enfermedad y al menos 1 Dosis periódica posterior.

	N	%
Glivec	91	28,8
Timab	8	2,5
Servimedica	29	9,2
Kimatinib	167	52,8
Imatin	21	6,7
Total	316	100

Para esta subpoblación cambiaron de marca de imatinib 9.1%; las marcas que cambiaron se describen en la tabla 6.

Tabla 6. Cambios de marca de imatinib

	Cambios de marca n (%)
Timab (N=8)	0 (0%)
Servimedica (N=29)	14 (48%)
Kimatinib (N=167)	1 (0.6%)
Glivec (N=91)	3 (3.3%)
Imatin (N=21)	11 (42.3%)

Se autorizaron 90 (28,5%) cambios de tratamiento a un segundo inhibidor de tirosin quinasa y en 18 casos (5,7%) hacia un tercer inhibidor de tirosin quinasa.

En la tabla 7 se describen las drogas de segunda y tercer línea hacia las cuales se cambió.

Tabla 7. Cambios de Tratamiento (tercer y segunda línea), población fase crónica y en debut.

Droga a la cual cambia	Primer cambio N (%)	Segundo cambio N (%)
Dasatinib	68 (75,6)	4 (22,2)
Nilotinib	22 (24,4)	14 (77,8)
Totales	90 (100)	18 (100)

1. Análisis de supervivencia

1a. Supervivencia global

De los 316 tratamientos, en debut y fase crónica, ocurrieron 61 muertes. La mediana de supervivencia, no se obtuvo, por persistir la mayoría de los pacientes vivos. El percentil 25 fue de 113.7 meses (IC 95% 80,0-130,4), gráfico 1. A los 5 años de iniciado el tratamiento el 82% de los pacientes continuaban vivos y a los 10 años un 66 %. En la tabla 8 se describen la proporción de supervivientes según años de iniciado el tratamiento.

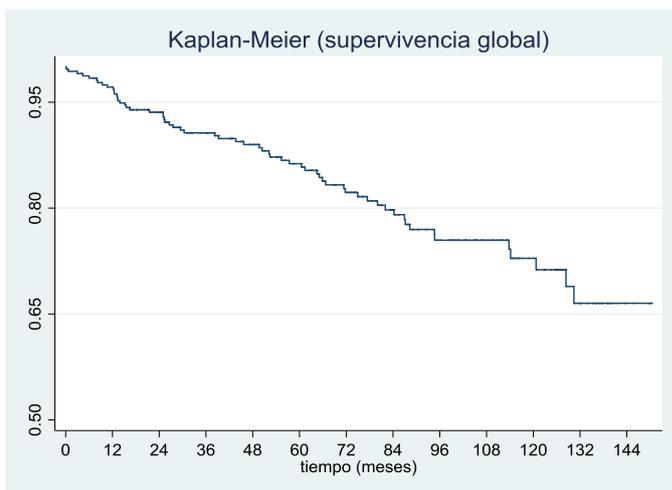


Grafico 1. Sobrevida global

Tabla 8. Proporción de pacientes vivos según años de iniciado tratamiento.

Tiempo (años)	Fallecidos (n)	Sobrevida (%)	IC 95%
0	9	97	94-98
1	11	93	90-95
2	8	90	86-93
3	4	88	84-92
4	6	86	81-89
5	8	82	76-86
6	4	79	73-84
7	6	75	68-80
8	0	75	68-80
9	2	72	65-78
10	3	66	57-74

En la tabla 9 se muestra el análisis bivariado para supervivencia global y en la tabla 10 el análisis multivariado por regresión de cox. En este último, las dos variables asociadas a supervivencia fueron la edad (como variable continua) y el score sokal.

Tabla 9. Análisis Bivariado/ Supervivencia global

Variable	Valor p
Índice sokal (*)	p < 0,001
Edad (**)	p < 0,0001
Sexo (*)	p = 0,80
Isoforma (*)	P= 0,80
Respuesta hematológica precoz(*)	p < 0.04
Descenso de dosis imatinib(*)	p = 0,15
Inicio tratamiento mayor a 1 año(*)	p = 0,70
Cambio de ITK(*)	p = 0,90

(*) Log rank test

(**) Cox

Tabla 10 Variables asociadas a supervivencia (Cox).

Variable	Valor p	HR	Intervalo de confianza 95 %
Índice sokal	p= 0.005	2.8	(1.37 – 5.62)
Edad (variable continua)	p= 0.013	1.04	(1.01 - 1.07)
Respuesta hematologica precoz	p= 0.23	0.60	(0.25 - 1.40)
Descenso de dosis imatinib	p= 0.80	0.88	(0.32 - 2.40)

1b. Supervivencia al cambio de marca de imatinib:

Las variables que se asociaron de forma estadísticamente significativa a sobrevida con la primer marca de imatinib recibida en el análisis bivariado, fueron el score sokal con categoría de moderado-alto riesgo (p<0.009), la edad (p< 0.000), y la respuesta hematólogica precoz (p< 0.01) (tabla 11 y gráficos 2, 3 y 4) El análisis bivariado por marcas fue no significativo (p=0.13) Grafico 5.

Tabla 11. Análisis bivariado. Sobrevida al cambio de marca.

Variable	Valor p
Índice sokal (*)	p < 0.009
Edad (**)	p < 0.000
Sexo (*)	p = 0.11
Isoforma (*)	P= 0.17
Respuesta hematológica precoz(*)	p < 0.01
Descenso de dosis imatinib(*)	p = 0.70
Inicio tratamiento mayor a 1 año(*)	p = 0.83
Marcas imatinib(*)	p = 0.13

(*) log rank test

(**) cox

Gráfico 2. Sobrevida según score sokal

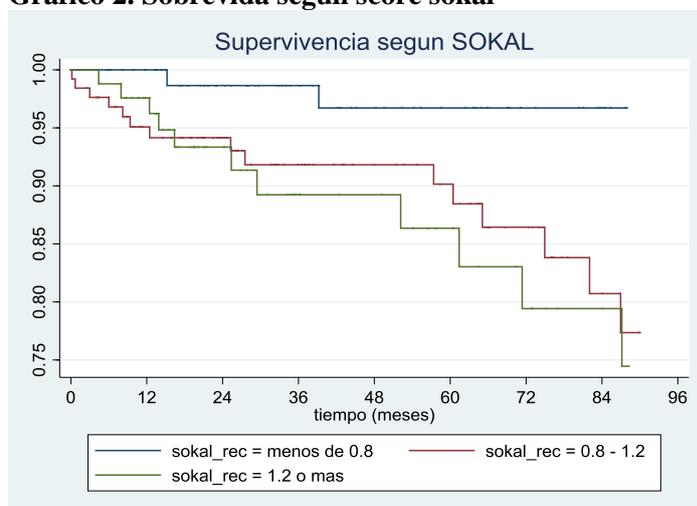
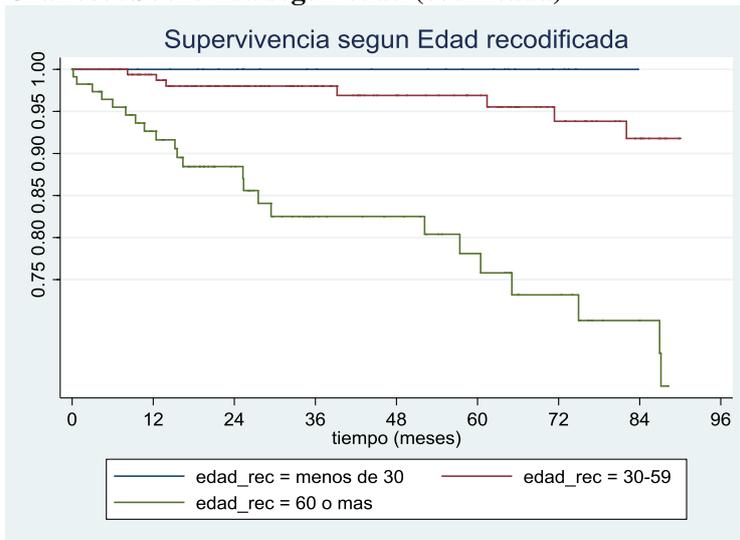
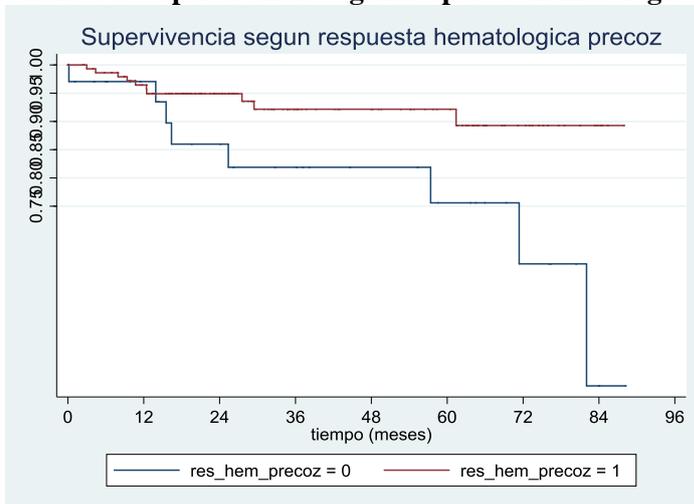


Gráfico3. Supervivencia según edad (codificada)



$p < 0.0000$

Gráfico 4. Supervivencia según respuesta hematológica precoz



$p < 0.01$

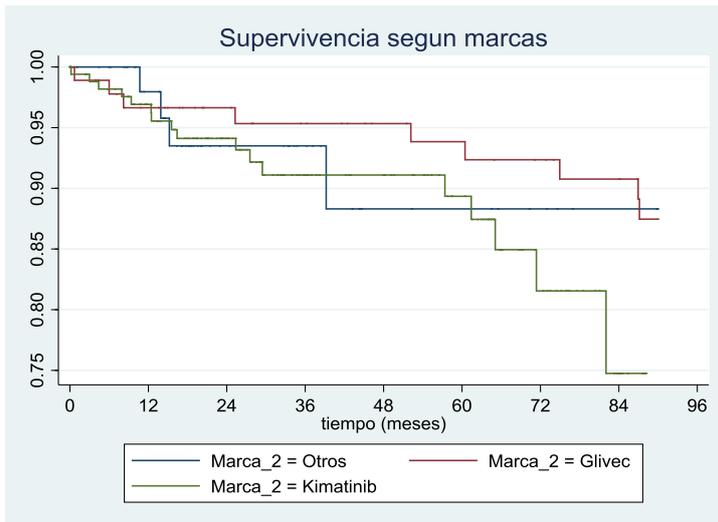


Gráfico 5. Supervivencia según marcas de imatinib

En el análisis multivariado, las variables asociadas de forma significativa a sobrevida con una primera marca de imatinib recibida, fueron la edad ($p < 0.02$) y el score sokal ($p < 0.02$). La marca de imatinib no se asoció de forma significativa (tabla 12)

Tabla 12. Análisis multivariado sobrevida al cambio de marca. Modelo de cox

Variable	Valor p	HR	Intervalo de confianza 95%
Índice sokal	p = 0.02	3.03	(1.12 - 8.16)
Edad	p = 0.02	1.05	(1.00 - 1.09)
Sexo	p = 0.76	1.20	(0.35 - 4.11)
Isoforma	p = 0.67	0.76	(0.21 - 2.68)
Respuesta hematologica precoz	p = 0.13	0.39	(0.11 - 1.34)
Marcas imatinib	p = 0.76	1.19	(0.37- 3.8)

2. Análisis de respuesta citogenética y molecular.

- a. Citogenética
- b. Molecular completa
- c. Molecular mayor

2a. Análisis de respuesta citogenética completa (RCC)

Se obtuvo información del grado de respuesta citogenética en 225 pacientes en debut y fase crónica. La misma fue completa en 201 casos.

La proporción de pacientes en alcanzar (en cualquier momento) la RCC fue de 89.3% y la mediana de tiempo en alcanzarla globalmente fue de 13.8 meses. La proporción de RCC por marcas con sus respectivas medianas de tiempo se describen en la tabla 13.

Tabla 13. Proporción en alcanzar RCC y medianas de tiempo en alcanzarla por marcas.

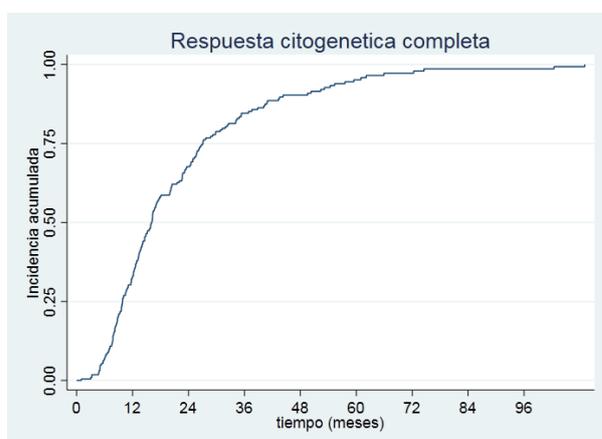
	Glivec	Kimatinib	Otros
Proporción RCC (cualquier momento)	97.4 % (n 76)	89.3 % (n 92)	75% (n 33)
Mediana tiempo en alcanzarla (meses)	16.0	14.7	13.6

La incidencia acumulada global de RCC a diferentes intervalos de tiempo se muestra en la tabla 14 y se representa en el grafico 6.

Tabla 14. Incidencia acumulada RCC global, pacientes en debut con fase crónica

	6 meses	12 meses	24 meses	36 meses	48 meses	60 meses
Incidencia acumulada % (n)	7,2 (16)	33,1 (56)	67,7 (71)	84,6 (33)	90,3 (17)	95,2(9)

Grafico 6. Incidencia acumulada de respuesta citogenética completa global.



La incidencia acumulada de RCC por marcas a diferentes intervalos de tiempo se muestra en la tabla 15 y se representa en el gráfico 7.

Tabla 15. Incidencia acumulada por marcas de RCC a diferentes intervalos de tiempo (pacientes en debut con fase crónica)

Incidencia acumulada	6 meses	12 meses	24 meses	36 meses
Glivec (% , n)	6.5 (5)	30.9 (19)	71.3 (31)	87.0 (12)
Kimatinib (% , n)	9.8 (10)	35.8 (26)	66.6 (29)	83.6 (15)
Otros (% , n)	2.4 (1)	31.3 (11)	62.7 (11)	81.9 (6)

En el análisis bivariado, no se encontró una diferencia significativa en la comparación entre marcas de respuestas citogenéticas completas. En el análisis multivariado, de las variables analizadas, ninguna se asoció de forma significativa a respuesta citogenética completa. Tabla 16.

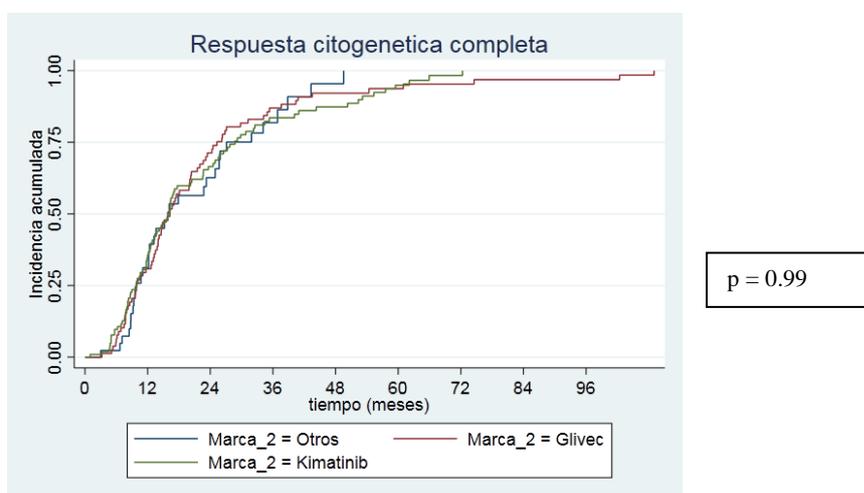


Gráfico 7. Incidencia acumulada de respuesta citogenética completa según marcas

Tabla 16. Análisis multivariado respuesta citogenética. Modelo de cox.

	Valor p	HR	Intervalo Confianza 95%
Sokal	0.42	1.13	0.82 - 1.57
Edad	0.48	0.86	0.56 - 1.30
Descenso de dosis	0.29	0.67	0.32 - 1.40
Marca imatinib	0.39	1.22	0.77 - 1.92
Sexo	0.85	1.04	0.64 - 1.69
Isoforma	0.33	0.78	0.47 - 1.29
Respuesta hematológica precoz	0.50	1.23	0.67 - 2.25

2b. Análisis de respuesta molecular completa (RMC) medida por escala internacional (EI)

Se obtuvo información del grado de respuesta molecular en 215 tratamientos en población en debut, y fase crónica. En 126 casos se obtuvo respuesta molecular completa medida por escala internacional.

La mediana de tiempo global en obtener un primer dato de respuesta molecular fue de 30.4 meses. Las medianas por marcas de imatinib para esta variable fueron: Glivec 50 meses, Kimatinib 17 meses, “otros” 29 meses.

La proporción de pacientes en alcanzar (en cualquier momento) la RMC fue de 58.6 % y la mediana de tiempo en alcanzarla globalmente fue de 41.1 meses. La proporción de RMC por marcas con sus respectivas medianas de tiempo se describen en la tabla 17.

Tabla 17 .Proporción de pacientes con RMC y mediana de tiempo en alcanzarla.

	Glivec	Kimatinib	Otros
Proporción RMC (cualquier momento)	81.2 % (n 52)	50.0 % (n 58)	45.7% (n 16)
Mediana tiempo en alcanzarla (meses)	63.7	32.1	36.6

La incidencia acumulada de RMC global a diferentes intervalos de tiempo se muestra en la tabla 18 y se representa en el grafico 8.

Gráfico 8. Incidencia acumulada de respuesta molecular completa (EI).

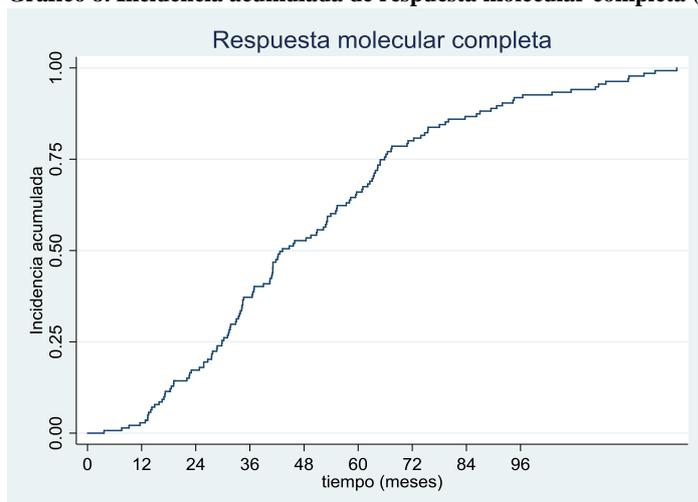


Tabla 18. Incidencia acumulada a intervalos de tiempo de RMC

	6 meses	12 meses	24 meses	36 meses	48 meses	60 meses
Incidencia acumulada % (n)	0.5 (1)	2.4 (4)	11.8 (19)	25.5 (24)	38.6% (92)	51.2% (69)

La incidencia acumulada de RMC por marcas a diferentes intervalos de tiempo se muestra en la tabla 19.

Tabla 19. Incidencia acumulada RMC a intervalos de tiempo por marcas de imatinib

Incidencia acumulada	6 meses	12 meses	24 meses	36 meses
Glivec (% , n)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7.9 (5)
Kimatinib (% , n)	0.9 (1)	3.5(3)	17.3 (15)	34.7 (15)
Otros (% , n)	0 (0)	3.3 (1)	17.3 (4)	33.8 (4)

En el análisis multivariado, la marca de imatinib no se asocio de forma significativa a respuesta molecular completa (p= 0.86) Tabla 20

	Valor p	HR	Intervalo Confianza 95%
Sokal	0.28	1.22	0.84 - 1.77
Edad	0.82	0.93	0.53 - 1.63
Descenso de dosis	0.19	0.58	0.26 - 1.31
Marca imatinib	0.85	0.94	0 .50- 1.75
Sexo	0.29	1.34	0.77- 2.35
Isoforma	0.57	0.82	0.40- 1.64
Respuesta hematológica precoz	0.85	1.07	0.51- 2.25

Tabla 20. Análisis multivariado respuesta molecular completa. Modelo de cox

En el grafico 9 se ilustra comparativamente la incidencia acumulada de RCC y RMC medida por escala internacional.

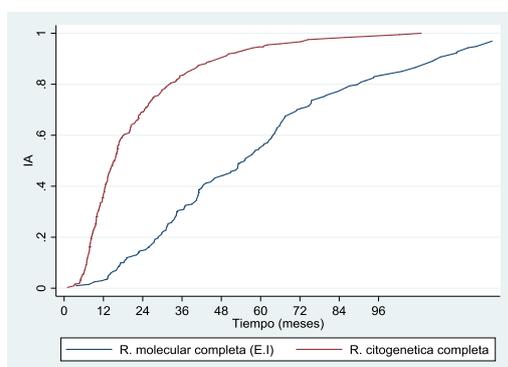


Grafico 9. Incidencia acumulada de RCC y RMC

2. c. Análisis de respuesta molecular mayor (RMM) medida por escala internacional (EI)

En 167 casos se obtuvo respuesta molecular mayor medida por EI. La proporción en alcanzar (en cualquier momento) la RMM fue de 77.4% y la mediana de tiempo en alcanzarla globalmente fue de 34 meses

La proporción por marcas de imatinib en alcanzarla (en cualquier momento) y sus respectivas medianas de tiempo se describen en la tabla 21.

Tabla 21. Proporción alcanzar RMM por marcas y sus medianas de tiempo

	Glivec	Kimatinib	Otros
Proporción RMM (cualquier momento)	87.5 % (n 56)	76.9 % (n 90)	61.1% (n 22)
Mediana tiempo en alcanzarla (meses)	50.4	26.0	31.7

La incidencia acumulada de RMM a diferentes intervalos de tiempo se muestra en la tabla 22 y se representa en el grafico 10.

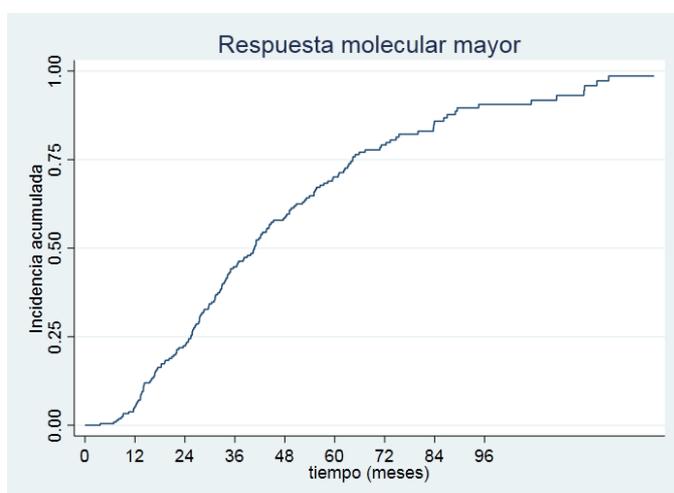


Gráfico10. Incidencia acumulada RMM (escala internacional)

Tabla 22. Incidencia acumulada a intervalos de tiempo de RMM

	6 meses	12 meses	24 meses	36 meses	48 meses	60 meses
Incidencia acumulada % (n)	1(1)	5.2 (10)	22.4 (35)	44.8 (43)	58.5 (73)	70.1 (51)

La incidencia acumulada de RMM por marcas a diferentes intervalos de tiempo se muestra en la tabla 23.

Tabla 23. Incidencia acumulada RMM según marcas de imatinib

Incidencia acumulada	6 meses	12 meses	24 meses	36 meses
Glivec (% , n)	0 (0)	3.4 (2)	3.4 (2)	15.7 (8)
Kimatinib (% , n)	1 (1)	7 (7)	34.1 (30)	62.4 (29)
Otros (% , n)	0 (0)	3.3 (1)	20.8 (5)	45 (6)

En el análisis multivariado, la marca de imatinib no se asocio de forma significativa a respuesta molecular mayor (p= 0.63) Tabla 24

Tabla 24. Análisis multivariado respuesta molecular mayor. Modelo de cox

	Valor p	HR	Intervalo Confianza 95%
Sokal	0.41	1.14	0.82 - 1.60
Edad	0.67	1.10	0.69 - 1.74
Descenso de dosis	0.26	0.68	0.35 - 1.32
Marca imatinib	0.63	1.19	0.57 - 2.47
Sexo	0.29	1.29	0.80 - 2.09
Isoforma	0.19	0.72	0.45 - 1.17
Respuesta hematológica precoz	0.16	1.62	0.81 - 3.21

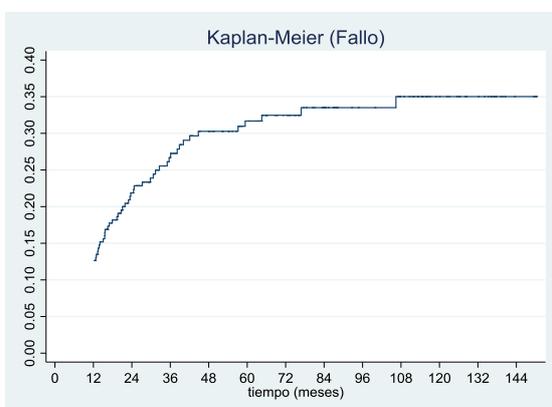
3. Análisis de los fallos de tratamiento

a. Fallos de tratamiento global

b. Fallos de tratamiento al cambio de marca

3. a .Fallos de tratamiento global

En el periodo considerado 91 pacientes, de los 316 presentaron progresión o falla de tratamiento (28,8%). En el gráfico 11 se muestra la incidencia acumulada de los fallos en virtud del tiempo de inicio del tratamiento. El percentil 25 corresponde a 29.7 meses (IC 95% 19,6 - 40,09)

**Gráfico 11. Incidencia acumulada de fallos de tratamiento**

3. b. Fallos de tratamientos al cambio de marca de imatinib.

En el periodo considerado para la población en debut/fase crónica, ocurrieron 91 fallos de tratamiento con la primera marca de imatinib. En el análisis bivariado no se evidenció asociación significativa entre las variables analizadas y fallo de tratamiento. Tabla 25.

Tabla 25. Análisis bivariado. Fallos de tratamiento al cambio de marca.

Variable	Valor p
Índice sokal (*)	p = 0.29
Edad (**)	p = 0.81
Inicio de tratamiento mayor a 1 año (*)	P = 0.75
Sexo (*)	p = 0.23
Respuesta hematológica precoz (*)	p = 0.07
Isoforma (*)	p = 0.75
Descenso de dosis imatinib (*)	p = 0.20
Marcas imatinib (*)	P = 0.23

(*) log rank test

(**) cox

En el análisis multivariado (tabla 26) se asoció únicamente de forma significativa al fallo de tratamiento, el score sokal.

Tabla 26. Análisis multivariado. Fallos de tratamiento al cambio de marca.

Variable	Valor p	HR	Intervalo de confianza 95 %
Índice sokal	p= 0.041	1.70	(1.02 – 2.83)
Edad (variable continua)	p= 0.52	0.99	(0.97 - 1.01)
Sexo	p= 0.59	0.16	(0.80 – 3.74)
Isoforma	p= 0.45	1.42	(0.30 - 2.42)
Descenso de dosis imatinib	p= 0.60	1.27	(0.50 – 3.18)
Respuesta hematologica precoz	p= 0.18	0.57	(0.25 - 1.29)
Marcas imatinib	p= 0.83	1.07	(0.56 - 2.01)

4. Eventos adversos (EA):

En 254 tratamientos se registró al menos un primer evento adverso, correspondiendo a un 54.2% de la población estudiada. En 82 casos ocurrió un segundo evento adverso, ver Tabla 27. Sin embargo solo en 25 casos (5.3%) se solicitó cambio de tratamiento por dicho motivo.

Tabla 27. Frecuencia de eventos adversos

	N	%
1 EA	254	54.2
2 EA	82	17.5
3 EA	10	2.1

Predominaron como primer EA los hematológicos con un 19.4% (n 91), digestivos 11.7% (n 55), y el edema superficial 11.1% (n 52), Tabla 28.

Tabla 28. Descripción del tipo de primer EA

Tipo de EA	Todos (N 468)
Hematológicos	91 (19.4%)
Cutáneos	8 (1.7%)
Cefaleas	1 (0.2 %)
Digestivos	54 (11.7%)
Edema superficial	52(11.1 %)
Retención hidrosalina	2 (0.42%)
Fatiga/dolor muscular	24 (5.1%)
Enfermedad veno-oclusiva	2 (0.42%)
Afectación funcional hepático	5 (1.0%)
Otros	15 (3.2 %)
Total eventos adversos	254

La comparación entre las distintas marcas (genéricos versus original) no mostró diferencia significativa en cuanto a ocurrencia de eventos adversos ($p= 0.149$). Tablas 29 y 30.

Los síntomas hematológicos, digestivos y el edema superficial predominó con glivec, mientras que la fatiga /dolor muscular con kimatinib

Tabla 29. Frecuencia de primer evento adverso según marca de imatinib.

	Timab (N 10)	Servimedica (N 33)	Kimatinib (N 199)	Glivec (N 198)	Imatin (N 28)	Todos (N 468)
Ningún evento adverso	8 (80%)	14 (42.4%)	113(56.7%)	66(33.3 %)	13(46.4%)	214
Eventos adversos si	2 (20%)	19 (57.8%)	86 (43.3 %)	132 (66.7%)	15 (53.6%)	254

Tabla 30. Tipo de primer evento adverso según drogas

	Timab (N 10)	Servimedic (N 33)	Kimatinib (N 199)	Glivec (N 198)	Imatin (N 28)
Hematológicos	1	3	32	51	4
Cutáneos	0	1	2	4	1
Cefaleas	0	0	0	1	0
Digestivos	1	7	18	25	3
Edema superficial	0	4	13	33	2
Retención hidrosalina	0	0	1	1	0
Fatiga/dolor muscular	0	2	12	7	3
Enfermedad veno-oclusiva	0	0	1	1	0
Afectación funcional hepático	0	1	2	1	1
Otros	0	1	5	8	1
Total eventos adversos	2	19	86	132	15

Con los IsTK de segunda generación ocurrieron un total de 38 eventos adversos (en 135 tratamientos) que se corresponde con un 28.1%. Se registraron 30 eventos con dasatinib y 8 con nilotinib. La comparación entre ambos fue no significativo ($p=0.91$). Ver tablas 31 y 32.

Tabla 31. Frecuencia de EA en segunda línea de IsTK

	Dasatinib (n 108)	Nilotinib (n 27)
Evento adverso si	30 (27.8)	8 (30%)
Ningun evento adverso	78 (72.2 %)	19 (70%)

Tabla 32. Tipo de eventos adversos en segunda línea de IsTK

	Dasatinib (n 108)	Nilotinib (n 27)
Hematológicos	17	4
Cutáneos	4	1
Cefaleas	1	0
Digestivos	3	1
Edema superficial	0	0
Retención hidrosalina	1	1
Fatiga/dolor muscular	2	0
Enfermedad veno-oclusiva	0	0
Afectación funcional hepático	1	1
Otros	1	0
Total eventos adversos	30	8

Discusión:

Los IsTK son hoy día el tratamiento de elección para los nuevos casos diagnosticados de LMC. Si bien no curan la enfermedad, logran controlarla por periodos muy prolongados y con buena tolerancia.

Esta evaluación engloba once años de cobertura, con una mediana de seguimiento de 6 años; y con resultados de sobrevida acorde a lo esperado para una enfermedad con comportamiento crónico y en la que se plantean sobrevidas próximas a las de la población general **(15)**.

En concordancia con la epidemiología de la enfermedad encontramos un predominio en el sexo masculino, y de la “fase crónica” como forma de presentación al momento del diagnóstico.

La gran mayoría de los pacientes inician el tratamiento con los IsTK dentro del año del diagnóstico, como lo indican las pautas actuales en primera línea de tratamiento.

Se encontró una distribución acorde a la distribución poblacional, en cuanto a la procedencia de las autorizaciones (Montevideo versus interior del país).

La SVG a 5 años fue de 82%, concordante con publicaciones de registros de la vida real. Un estudio realizado en Reino Unido (n=204), con igual selección de pacientes: nuevos casos de LMC, en fase crónica, que iniciaron imatinib dentro de los primeros 6 meses del diagnóstico, obtuvo una sobrevida a 5 años de 83.2% **(16)**.

En Suecia, un estudio realizado con datos del registro nacional del cáncer **(8)** (n=3173), comparo la SVG a 5 años en pacientes con LMC en diferentes periodos de tiempo, mostrando un incremento muy significativo a partir del año 2001(era post imatinib) con una SVG de 80 % (IC 95% 75-83) en el periodo 2001 a 2008.

Por otra parte uno de los estudios con mayor numero de pacientes fue el del registro de Estados Unidos con 5138 pacientes con LMC (Surveillance, Epidemiology and End results, SEER database) **(17)** El mismo mostró un incremento entre la era pre-imatinib y posterior en la SVG a 5 años según diferentes estratos de edad. El más significativo fue el estrato entre 15 y 44 años con un incremento de 71.6 (año 2000) versus 86.4 % (año 2005). El grupo mayoritario, entre 45 a 64 años mostró un incremento pasando de 67.5 % (año 2000) a una sobrevida a 5 años de 76.3 % (año 2005).

Basándonos en estas publicaciones, los datos a 5 años de SVG de nuestra población son muy similares a lo reportado. Sin embargo no es comparable con otros estudios publicados por lo heterogéneo de las poblaciones así como diferentes criterios de selección.

En nuestra evaluación las dos variables asociadas a SVG fueron la edad y el sokal. Ambas variables son factores pronósticos clásicos en esta patología, pero las publicaciones recientes minimizan su importancia pronostica. En cuanto a la edad, la misma si bien era una variable pronostica muy significativa en la era pre-imatinib, mantiene su importancia en la actualidad fundamentalmente en pacientes añosos (> 70 años) como elemento de peor pronostico **(18)**.

A medida que la SVG de esta enfermedad se incremento con los nuevos ITK, la edad “añosa” pasa a tener un valor pronostico mayor así como el numero de comorbilidades medicas asociadas; tal es así que las causas de muertes se vinculan actualmente a la edad y a las comorbilidades más que a la propia LMC **(19)**.

En cuanto al score sokal existen trabajos posteriores al 2001 donde se pierde su significado pronóstico **(20)** sin embargo en nuestra población mantuvo su asociación histórica con sobrevida.

La sobrevida con la primera marca de imatinib, mostró asociación con la edad y el score sokal, siguiendo el comportamiento de la población total, pero no se asoció con la marca de imatinib recibida. Estos resultados están acorde con publicaciones internacionales **(21-23)**.

Si bien la incidencia acumulada de RCC a los 12 meses (33%) es menor a lo reportado en el estudio IRIS (70%) y otras publicaciones, en el seguimiento a largo plazo los porcentajes son muy similares **(24)**. A los cinco años, un 95.2 % de nuestra población presenta RCC; mientras que en el estudio IRIS a 5 años lo presenta un 91.4%

Esto podría explicarse por una limitante metodologica del estudio dado que solo se contó con el dato de RCC a los 12 meses en 59 tratamientos.

Los resultados de respuesta molecular son aun menos comparables a lo publicado, ya que existió un franco retraso en disponer de un primer dato de respuesta molecular.

El hecho de que el estudio cuantitativo bcr-abl estuviera disponible recién a partir del 2010, significo una limitante para lograr medir respuesta molecular entre las distintas marcas en iguales condiciones; tal es así que en los primeros años de cobertura con la marca Glivec e Imatin no se cuenta con este dato de forma cuantitativa.

En concordancia con esto todas las marcas de imatinib tienen medianas de tiempo en disponer de un primer dato de respuesta molecular muy diferentes, lo que relativiza los resultados en respuesta molecular entre el original y las copias.

En cuanto a los resultados en si mismos se obtuvo una RMC medida por escala internacional de un 2.4% y 51.2 % y una RMM de 5.2% y 70.1 % al año y 5 años respectivamente El estudio IRIS en el seguimiento de la cohorte a largo plazo **(24)** obtuvo una RMC de 1.3 % y 40.2% y de RMM de 50.2% y 88% al año y 5 años respectivamente. Sin embargo estudios de la vida

real muestran resultados menos positivos como el realizado en Reino Unido **(16)** que mostró una RMC de 0.5 % a los 12 meses, y de 8.3 % a los 5 años y de RMM al año de 12.3% y a los 5 años de 50.1%.

Para interpretar correctamente esta comparación enfatizamos el retardo observado en disponer del primer dato de respuesta molecular (solo el 14.6% de los 316 tratamientos tenían dato de RM antes del año).

En cuanto al análisis multivariado no se identificaron factores asociados tanto a la respuesta citogenética completa como a la molecular completa y mayor. Estos resultados podrían interpretarse como que el principal factor explicativo es el tratamiento con imatinib en sí mismo.

Con respecto al análisis de fallo de tratamiento nos interesa destacar que existen varias limitantes al momento de su interpretación, por un lado la forma en como se definió “fallo de tratamiento”, que no es la forma recomendada por la European leukemia Net **(5)** y por otro lado la información faltante para definir nuestro criterio. En los primeros años de la cobertura, esta información se recogió en un formulario de “seguimiento” del cual no había un registro informatizado.

Teniendo en cuenta lo anteriormente mencionado nuestra población presentó un 28.8 % de fallos de tratamiento según nuestro criterio a lo largo de toda la evolución, cuando lo esperable según otros trabajos y siguiendo las definiciones clásicas de fallo de tratamiento es entre 15 y 25% entre los 6 y 18 meses **(5/25)**. Los fallos de tratamiento no se asociaron con la marca de imatinib recibida tanto en el análisis univariado como multivariado. La única variable asociada a fallo de tratamiento fue el score sokal en el análisis multivariado.

En cuanto a la seguridad del tratamiento, encontramos un porcentaje alto (54.2%) de pacientes con eventos adversos menores, pero solo en 5.3 % de los casos justificaron solicitud de cambio de fármaco, acorde con las distintas publicaciones **(26-27)**. Los EA más frecuentes fueron los hematológicos, digestivos, y el edema superficial. Destacamos que no hubo diferencias significativas en cuanto al perfil de seguridad entre las distintas marcas de imatinib.

Los IsTK de segunda generación presentaron menor frecuencia de EA, y no mostraron diferencias entre ellos.

Dentro del análisis de los mismos, además de concluir que se trata de un tratamiento bien tolerado, cabe señalar que la normativa del FNR contempla la rotación entre IsTK frente a eventos adversos de entidad; por lo cual no creemos exista un subregistro de los mismos.

Como conclusiones finales podemos afirmar que el tratamiento con IsTK en LMC financiado por el FNR obtuvo resultados en supervivencia similar a los reportados, que los factores que se asocian a la misma fueron los clásicamente descriptos (la edad y score sokal); y como principal aporte de la evaluación cabe destacar que no existieron diferencias en sobrevida, ni en fallo de tratamiento entre las distintas marcas de imatinib. Asimismo la incidencia acumulada de RCC fue similar entre las diferentes marcas y los resultados de respuesta molecular (completa y mayor) medidas por escala internacional tampoco encontró diferencias en el análisis multivariado. La interpretación de los análisis no ajustados se relativizan dada que la información disponible es heterogénea entre las diferentes marcas. Por otra parte se trata de tratamientos donde los eventos adversos, si bien frecuentes no son de entidad, destacando los perfiles de seguridad similares entre las diferentes marcas de imatinib y entre los IsTK de segunda generación.

Bibliografía:

- (1) Tratamiento de Leucemias y Gist con inhibidores de tirosinkinasa (ITK). www.fnr.gub.uy
- (2) Brian J. Druker, Moshe Talpaz; et al. Efficacy and Safety of a Especific inhibitor of the bcr-abl tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med, Vol. 344, No. 14 · April 5, 2001
- (3) Verfaillie CM. Biology of chronic myelogenous leukemia. Hematol Oncol Clin North Am. 1998;12(1):1.
- (4) Faderl S, Talpaz M, et al. The biology of chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 1999;341(3):164.
- (5) Baccarani M, Deininger M, et al. European leukemia Net recommendatios for the management of chronic myeloid leukemia: 2013 BLOOD, 2013, Vol 122, N 6
- (6) NCCN Guidelines. Chronic Myeloid Leukemia. Version I.2019. August 2018.
- (7) O'Brien SG, Guilhot F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Eng J Med 2003;348:994-1004
- (8) Bjorkholm M, Ohm L, Eloranta S, Derolf A, et al. Success story of targeted therapy in chronic myeloid leucemia: a population based study of patients diagnosed in Sweeden from 1973 to 2008. J Clin Oncology 2011; 29:25 14-20.
- (9) Muxi Martinez, Pablo Juan et al. Normativas para medicamentos de alto costo Experiencia del Fondo Nacional de Recursos con rituximab e imatinib: desarrollo, resultados e impacto en la asistencia médica en Uruguay. *Arch. Med Int* [online]. 2014, vol.36, n. suppl.1. Available from: <<http://www.scielo.edu.uy/scielo>
- (10) Lemos M, Kyritsis V “ Clinical efficacy of generic imatinib” j Oncol Pharm Practice 2015, Vol 21 (I) 76-79
- (11) Islamagic, E., Hasic, A., Kurtovic, S., Suljovic Hadzimesic, E., Mehinovic, L., Kozaric, M., & Kurtovic-Kozaric, A. (2017). The Efficacy of Generic Imatinib as First- and Second-line Therapy: 3-Year Follow-up of Patients with Chronic Myeloid Leukemia. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 17(4), 238–240.
- (12) Malkan U, Aksu S, et al. Generic Imatinib Mesylate is as effective as Original Glivec in the Clinical Management of CML. *International Journal of Hematology and Oncology*. Number 4, Vol 25, 2015

- (13) Soysal T, Eskazan AE. Generics in chronic myeloid leukemia: current arguments for and against and the established evidence. *Expert Rev Hematol* 7: 697-699, 2014.
- (14) Chow KU, Luxembourg B, Seifried E, Bonig H. Spleen size is significantly influenced by body height and sex: Establishment of normal values for spleen size at US with a cohort of 1200 healthy individuals. *Radiology* Apr;279(1):306-13, 2016
- (15) Gambacorti-Passerini C, Antolini L, et al. Multicenter Independent Assessment of Outcomes in Chronic Myeloid Leukemia Patients Treated With Imatinib. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:553–561
- (16) Lavallade H, Apperley J, et al. Imatinib for Newly Diagnosed Patients With Chronic Myeloid Leukemia: Incidence of Sustained Responses in an Intention-to-Treat Analysis. *J Clin Oncol* 26:3358-3363, 2008 by American Society of Clinical Oncology
- (17) Brunner A, Campigotto F, et al. Trends in All-Cause Mortality Among Patients With Chronic Myeloid Leukemia. *Cancer*. 2013 Jul 15;119(14):2620-9
- (18) Kantarjian H, O'Brien S, et al. Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single-institution historical experience. *BLOOD*, 1 March 2012 _ Vol 119, N 9.
- (19) Saubele S , Kraun M, et al. Impact of comorbidities on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML Study IV. *BLOOD*, 2 July 2015 , Vol 126, N 1
- (20) Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in “good risk” chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984;63(4):789-799.
- (21) Danthala M, Gundeti , et al. Generic Imatinib in Chronic Myeloid Leukemia: Survival of the Cheapest. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017 Jul;17(7):457-462
- (22) Entasoltan B, Bekadja M.A, et al. Outcome of Frontline Treatment with “Generic” Imatinib In Adult Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Algerian Population: A Multicenter Study. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2017, 9(1): e2017062
- (23) Eskazan Ahmet Emre, Sadri S ,et al. Outcomes of Chronic Myeloid Leukemia Patients With Early Molecular Response at 3 and 6 Months: A Comparative Analysis of Generic Imatinib and Glivec. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leucemia*. March 2017. Vol 17, pag 804-811.
- (24) Hochhaus A, Larson A, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leucemia. *N Engl J Med*. 2017 March 09; 376(10): 917–927. doi: 10.1056/NEJMoa1609324
- (25) Shah N. Medical management of CML. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007:371-5

- (26) Steegmann JL, Baccarani M et al. European Leukemia Net recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2016; 30(8):1648.
- (27) Efficace F, Baccarani M, et al. Health-related quality of life in chronic myeloid leukemia patients receiving long-term therapy with imatinib compared with the general population. *Blood*. 2011; 118(17):4554.

Anexo 1

- Formulario de solicitud de inicio de tratamiento
- Formulario de solicitud de dosis mensual de Tratamiento
- Formulario de seguimiento

Estadificación pronóstica al debut: (Sólo para LMC)

- Edad ___ años.
 Diámetro mayor esplénico por ecografía ___ cm.
 Plaquetas ___ mil l.
 Mieloblastos en sangre periférica: ___ %.

ANTECEDENTES PERSONALES

CARDIOVASCULARES

No Si

- Cardiopatía isquémica Claudic. intermitente
 Cardiopatía valvular Insuf. venosa crónica
 Arritmias TVP
 HTA Otros
 Insuficiencia cardíaca
 Clase funcional NYHA: I II III IV

RESPIRATORIOS

No Si

- Asma TBC
 Bronquitis crónica Otros
 EPOC

NEUROLÓGICOS

No Si

- AVE Síndrome Parkinsoniano
 Encefalopatía vascular Demencia
 Epilepsia Otros

ENDOCRINO METABÓLICOS

No Si

- Diabetes Obesidad
 Hipotiroidismo Otros
 Hipertiroidismo

NEFRO UROLÓGICOS

No Si

- Insuficiencia renal Infección urinaria
 Diálisis Otros

DIGESTIVOS

No Si

- Hepatopatía Otros
 Enfermedad diverticular

HEMATOLÓGICOS

No Si

Cuales _____

ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

No Si

- Localizada
 Diseminada Espec. _____

OTROS

No Si

- HIV Tabaquismo
 Alcoholismo Otros

DIAGNÓSTICO DE CAPACIDAD FUNCIONAL (Karnofsky)

- I- Actividad irrestricta III- Actividad muy limitada
 II- Actividad normal con limitaciones IV- Incapacidad de cuidarse

TRATAMIENTOS PREVIOS

- INTERFERÓN BUSULFAN
 HIDROXIUREA TPH ALOGENICO
 CITARABINA OTROS
 ESPECIFIQUE

Solicitud de tratamiento con:

- Imatinib Dasatinib Nilotinib Sunitinib

Dosis diaria propuesta: ___ mg

Peso (Kg): ___ Talla (cm): ___ Superficie corporal (m2): __ , __

Consideraciones que juzgue relevantes:

**Formulario de solicitud de DOSIS MENSUAL
de TRATAMIENTO de LEUCEMIAS y GIST**

Fecha de solicitud : __/__/__

Nombre del paciente _____ C.I. _____

Edad: ____ años Sexo: Femenino Masculino Institución de origen _____

Los datos que se solicitan en este formulario deben ser completados por el Médico tratante del paciente. Deben ser volcados en forma rigurosa, teniendo en cuenta que formaran parte de una Base de Datos centralizada en el Fondo Nacional de Recursos, que podrá ser utilizada, además por otras Instituciones asistenciales o académicas.
El Médico se hace responsable, con su firma, de un documento de carácter médico-legal.

MEDICO SOLICITANTE:

Nº de caja profesional _____ Nombre _____ Firma _____

SUSPENSIÓN DE TRATAMIENTO: NO SI Fecha: __/__/__

Motivo: Finaliza Intolerancia Indicación médica Abandono Fallecimiento
 Otra: _____

CAMBIO DE TRATAMIENTO Cambia de fármaco? No Si

Droga que recibía: Imatinib Dasatinib Nilotinib Sunitinib

En tratamiento desde: __/__/__ a dosis de _____ mg.

Motivo de cambio:

- Efectos adversos (toxicidad – intolerancia): Especifique: _____
 Falla de tratamiento. Especifique _____

INFORMACIÓN DEL MES EN CURSO Fecha de último control del mes: __/__/__

Tolerancia al tratamiento: Efectos adversos: No Si

Cuales: _____

Remisión Hematológica: No Si

Hemograma (bimensual): No Si

Glób. Blancos (n) _____ Basófilos(%) _____ Eosinófilos(%) _____ Blastos(%) _____

Hematocrito: ____, __% Hemoglobina ____, __ gr/dl.

Plaquetas(n): _____

Observaciones: _____

Droga solicitada: Imatinib Dasatinib Nilotinib Sunitinib

Dosis diaria solicitada: _____ mg para el mes de: _____

Formulario de seguimiento de pacientes con Leucemia Mieloide Crónica

Fecha de seguimiento: ___/___/___

Nombre del paciente _____ C.I. _____

Edad: ___ años Sexo: Femenino Masculino Institución de origen _____

Los datos que se solicitan en este formulario deben ser completados por el Médico tratante del paciente. Deben ser volcados en forma rigurosa, teniendo en cuenta que formaran parte de una Base de Datos centralizada en el Fondo Nacional de Recursos, que podrá ser utilizada, además por otras Instituciones asistenciales o académicas. El Médico se hace responsable, con su firma, de un documento de carácter médico-legal.

MEDICO HEMATÓLOGO:

Nº de caja profesional _____ Nombre _____ Firma _____

Seguimiento pautado: (semestral hasta remisión citogenética y luego trimestral)

1º seguimiento 3º seguimiento 5º seguimiento seguimiento ____
 2º seguimiento 4º seguimiento 6º seguimiento

Situación del paciente al momento del seguimiento:

Vivo
 Fallecido. Fecha ___/___/___ Causa: _____
 Perdido. Fecha ___/___/___
 Otra situación _____

Citogenético: Phi _____, ___%
 Respuesta Completa (0%)
 Respuesta parcial mayor (1 - 35%)
 Respuesta parcial menor (36 - 65%)
 Respuesta mínima (66 a 95%)
 Respuesta nula (> 95%).

Cuantificación BCR- ABL: No. Si:

Escala Internacional (E.I.): _____ % BCR – ABL/ABL: _____ Reducción Log.: _____

<input type="checkbox"/> Respuesta Molecular Completa	(E.I.: < 0.0037	% < 0.01	>=4 Log.)
<input type="checkbox"/> Respuesta Molecular Mayor	(E.I.: < 0.037	% < 0.1	>=3 Log.)
<input type="checkbox"/> Respuesta Molecular Menor	(E.I.: 0.037 – 0.37	% < 0.1 - 1	>=2 Log.)
<input type="checkbox"/> Respuesta Molecular Mínima	(E.I.: 0.37 - 3.7	% 1 - 10	< 2 Log.)
<input type="checkbox"/> Respuesta Molecular Nula	(E.I.: >3.7	% >10	< 1 Log.)

Consideraciones que juzgue relevantes:
