



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Dirección de Farmacoepidemiología
Área de Medicamentos y Terapéutica Clínica
Teléfono: 2539-0000 ext. 8601
Correo electrónico: coinccss@ccss.sa.cr

GM-CCF- 6015-2023

23 de octubre de 2023

Para: Direcciones Médicas, Comités Locales de Farmacoterapia, Servicios de Farmacia, jefes de Servicio de Hematología de Hospitales Nacionales y jefes de Servicio de Medicinas Interna los Hospitales Regionales.

De: Comité Central de Farmacoterapia

Asunto: Inclusión en la Lista Oficial de Medicamentos de Nilotinib y Dasatinib

Para lo procedente, la secretaría técnica comunica lo siguiente:

El Comité Central de Farmacoterapia, en su sesión 2023-44, celebrada del 13 de octubre de 2023, acordó realizar las siguientes inclusiones a la Lista Oficial de Medicamentos:

1. Nilotinib 150 mg, estableciendo el nivel de usuario 2A, clave RE, como medicamento almacenable, el cual es ya adquirido a nivel central, para ser prescrito por especialistas en Hematología para el Manejo de la Leucemia Mieloide Crónica, como primera línea de tratamiento en pacientes con riesgo SOKAL alto y menores de 65 años y en mujeres en postparto con diagnóstico de LMC durante el embarazo y atrasaron el inicio del inhibidor de tirosinquinasa.
2. Nilotinib 200 mg, estableciendo el nivel de usuario 2A, clave RE, como medicamento almacenable, el cual es ya adquirido a nivel central, para ser prescrito por especialistas en Hematología, para el Manejo de la Leucemia Mieloide Crónica, como segunda línea de tratamiento en pacientes con riesgo SOKAL bajo a cualquier edad y riesgo SOKAL alto mayores de 65 años, con falla terapéutica, reacción adversa, progresión a fase acelerada con imatinib o detección de mutación de resistencia.
3. Dasatinib 70 mg, estableciendo el nivel de usuario 2A, clave RE, como medicamento tránsito, para ser prescrito por especialistas en Hematología, para el Manejo de la Leucemia Mieloide Crónica, como primera línea de tratamiento en pacientes con riesgo SOKAL alto y menores de 65 años y reacción adversa documentada, mutaciones de resistencia o progresión a fase blástica con el tratamiento de Nilotinib.
4. Dasatinib 100 mg, estableciendo el nivel de usuario 2A, clave RE, como medicamento almacenable, para ser prescrito por especialistas en Hematología, para el Manejo de la Leucemia Mieloide Crónica, como segunda línea de tratamiento en pacientes con riesgo SOKAL alto y menores de 65 años y enfermedad pulmonar o sangrado digestivo. La inclusión de este medicamento será hara efectiva una vez se disponga en el Área de Almacenamiento y Distribución Institucional (ALDI). Por lo anterior, mientras ingresa el medicamento se delega a los Comités Locales de Farmacoterapia la resolución de las solicitudes de Dasatinib 100 mg con la emisión de la clave de compra necesaria para su



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Dirección de Farmacoepidemiología
Área de Medicamentos y Terapéutica Clínica
Teléfono: 2539-0000 ext. 8601
Correo electrónico: coinccss@ccss.sa.cr

adquisición a nivel local, en tanto se cuenta con ese medicamento desde el Área de Almacenamiento y Distribución Institucional.

Se deja sin efecto lo comunicado mediante el oficio CCF-4888-09-19 y se adjunta la actualización del ***Lineamiento Institucional para el manejo de Leucemia Mieloide Crónica***, acorde con las inclusiones mencionadas.

Atentamente,

COMITÉ CENTRAL DE FARMACOTERAPIA

Dra. Paola Vásquez Barquero
Secretaría Técnica

OPVB/mjga/aeb
Cc: Gerencia Médica
Gerencia de Logística
Dirección de Farmacoepidemiología
Archivo



Lineamiento Institucional para el manejo de Leucemia Mieloide Crónica

1. Generalidades y definición de la enfermedad y fisiopatología

La leucemia mieloide crónica es una neoplasia mieloproliferativa cuyas células malignas se caracterizan por un cromosoma 22 anormal, denominado Filadelfia, donde ocurre una traslocación entre el cromosoma 9 con el gen Abelson de la leucemia murina y el punto de quiebre del gen BCR del cromosoma 22. El producto de esta traslocación es el gen mutado el BCR-ABL. El producto del oncogén tiene actividad de tirosin kinasa que promueve la proliferación, migración y la disminución de la apoptosis, generando formas inmaduras y maduras en todos sus estadios. La importancia de este oncogén, no solo estriba en la patogénesis de la enfermedad, sino en que es el blanco terapéutico de dicha entidad. Entre las vías que estimula esta tirosin kinasa se puede mencionar RAS, RAF, JUN kinasa, MYC y STAT, lo cual explica que pueda promover el aumento numérico de las otras líneas celulares.

2. Objetivo

Uniformar el tratamiento de la leucemia mieloide crónica a nivel institucional, con el propósito de optimizar los resultados y ofrecer a los pacientes con esta enfermedad una expectativa de vida del 90% a 15 años.

El objetivo terapéutico es lograr y mantener al paciente en remisión molecular, lo cual disminuye el riesgo de progresión a leucemia aguda.

El manejo se propone de acuerdo con el riesgo Sokal (riesgo de progresión) y considerará a los pacientes de *alto riesgo* y de *menor edad* para un tratamiento más agresivo, con el objetivo de lograr la remisión molecular mayor o profunda.

3. Epidemiología

Costa Rica no tiene definido la incidencia de Leucemia mieloide crónica en su población. A nivel mundial se estima de 1 a 2 casos nuevos por cada 100.000 habitantes.

Según el perfil histórico del H. México, se tiene registro de 12 casos en el año 2015, 11 casos en 2016, 15 casos en 2017 y en el curso de este año 2018 se tienen 20 a la fecha.

4. Factores de riesgo

No hay factores de riesgo establecidos para esta enfermedad.

La aparición de mutaciones, ocurren en un 20% de los casos y generan resistencia a los inhibidores de tirosinquinasa.

5. Presentación clínica

El 50% de los casos se presentan de manera **asintomática** y el hallazgo es incidental, a través de un hemograma control que muestra las alteraciones típicas de esta enfermedad.

Entre los síntomas y signos se pueden enumerar:

- Fatiga
- Pérdida de peso
- Malestar general, saciedad temprana



- Dolor en hipocondrio izquierdo
- Anemia
- Esplenomegalia
- Sangrado, asociados trombocitopenia o disfunción plaquetar (retinianas, tracto digestivo)
- Úlceras gastrointestinales (liberación de histamina de los basófilos)
- Artritis gotosa
- Priapismo
- Trombosis (Trombocitosis o hiperleucocitosis)
- Síntomas asociados a leucostasis, cuando los recuentos son mayores de 100.000 leucocitos (disnea, letargo, desorientación, por la estasis de las células leucémicas en el endotelio pulmonar o cerebral).

6. Diagnóstico

Se basa en la confirmación de varios criterios:

1. Alteraciones del hemograma:

- Anemia normo normo
- Leucocitosis con desviación a la izquierda
- Basofilia y eosinofilia
- Reacción leucoeritoblástica.
- Trombocitosis.

Se realiza al inicio y luego cada 3 meses durante el primer año.

2. Fosfatasa alcalina leucocitaria: disminuida.

3. Cromosoma filadelfia positivo. Citogenética por la técnica de bandeo, analizando a menos 20 metafases, demostrando la traslocación de los cromosomas 9 y 22 condición denominada cromosoma filadelfia. La utilización de la citogenética en el diagnóstico de la enfermedad reviste dificultad, no siempre se logran las metafases requeridas y el cultivo celular y la interpretación requieren de mucho tiempo. Las mismas limitaciones técnicas tiene el seguimiento de la enfermedad con los análisis citogenéticos, por lo cual se recomienda únicamente cuando el paciente no logra respuesta a los inhibidores de tirosin-kinasa o cuando la enfermedad progresa, con el propósito de descartar otras aberraciones cromosómicas. El cariotipo puede ser normal por una traslocación críptica.

4. Producto del gen del cromosoma filadelfia BCR ABL mediante PCR. Técnica de biología molecular, PCR para la determinación del producto del gen, es una técnica que es más versátil y permite de manera más expedita hacer el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. Para el seguimiento se requiere la estandarización de la técnica de acuerdo al parámetro de *Adelaida*.

Se realiza cada tres meses en el curso del primer año y después cada seis meses.

5. Opcional: FISH. Es una prueba complementaria a la citogenética, cuando no se logran suficientes metafases. No está indicado para el seguimiento porque el BCR/ABL tiene mayor sensibilidad. Puede utilizarse un LMC p190, si no se dispone de un valor basal.



6. Aspirado de médula ósea: panmielosis, se requiere reportar el número de blastos para definir la fase en que se encuentra la enfermedad (más 20% de blastos).

7. Biopsia de médula ósea: aumento de la celularidad a nivel de las tres líneas celulares y la cantidad de blastos que puedan estar representados en esta. Además, puede sugerir el grado de fibrosis medular.

8. Otras pruebas:

- Glicemia.
- Pruebas de función hepática (a intervalos semestrales).
- Perfil lipídico.
- Electrocardiograma (anual). En caso de antecedentes de cardiopatía, se requiere realizar un ecocardiograma y valoración por Cardiología.
- Radiografía de tórax-valoración por enfermedad pulmonar.
- serología por Hepatitis B.
- serología por Hepatitis C.

7. Criterios de inclusión para tratamiento con inhibidor de tirosinquinasa.

Todos los pacientes con un cuadro clínico compatible con la enfermedad y una prueba de laboratorio que demuestre como positivo el cromosoma filadelfia o el gen de fusión BCR/ABL, con tipificación del riesgo SOKAL.

Riesgo Sokal: está establecido con base en los siguientes parámetros: $0.0116 \times (\text{edad} - 43.4)$; $0.0345 \times (\text{tamaño del bazo por debajo del reborde costal en centímetros} - 7.51)$; $0.188 \times (\text{Recuento de plaquetas en } \#/\text{uL al cuadrado} / 700 - 0.563)$; $0.0887 \times (\text{recuento de mieloblastos en } \% - 2.1)$. Es requisito medir el bazo en cm, por debajo de la parrilla costal izquierda en la línea media clavicular. El riesgo se calcula con el exponencial de la suma de los factores y se considera un puntaje de Sokal de bajo riesgo el < 0.8 y de **alto riesgo el ≥ 0.8** .

Observación: Se ha descrito que, tras realizar el diagnóstico, los pacientes tipificados con riesgo sokal **alto** tienen más probabilidad de progresar.

8. Tratamiento (ver Figura 1)

En la LOM se tiene un inhibidor de tirosinquinasa: código 1-10-41-0935 Imatinib 400 mg para uso por vía oral.

No se consideran cambios de inhibidor de tirosinquinasa (imatinib LOM) en pacientes mayores de 75 años, a pesar de un fallo a tratamiento.

a. Riesgo SOKAL bajo a cualquier edad y riesgo SOKAL alto mayores de 65 años:

Primera línea:

Imatinib 400 mg/día VO, medicamento LOM.

En caso de falla al tratamiento con imatinib, reacción adversa documentada al imatinib, progresión a fase acelerada con imatinib o detección de mutación de resistencia:

Segunda línea:

Nilotinib 400 mg BID VO.



b. Riesgo SOKAL alto y menores de 65 años:

También mujeres en postparto con diagnóstico de LMC durante el embarazo y atrasaron el inicio del inhibidor de tirosquinasa.

Primera línea:

Nilotinib 300 mg BID VO

OBS: Se evitará el nilotinib en pacientes con diabetes mal controlada, enfermedad hepática o con riesgo cardiovascular significativo.

Dasatinib 70 mg/d.

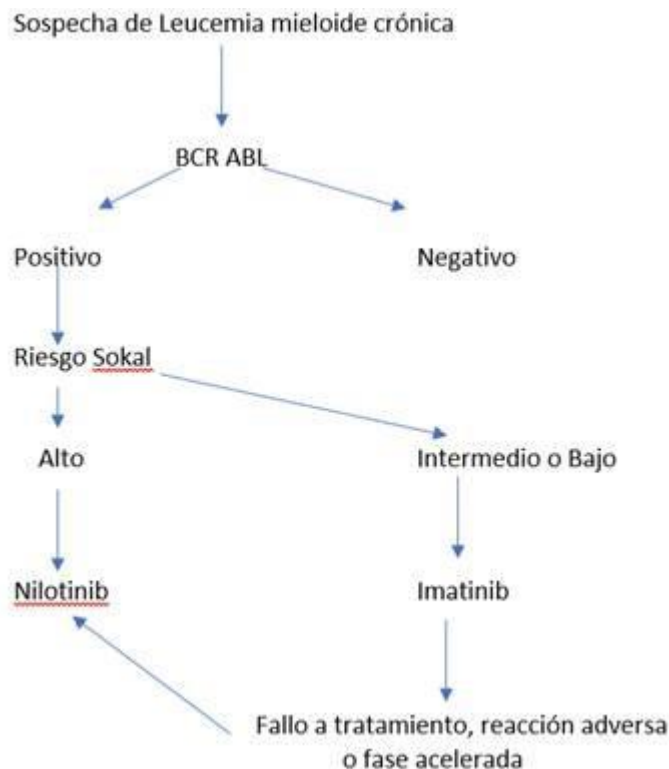
En caso de reacción adversa documentada, mutaciones de resistencia o progresión a fase blástica con el tratamiento de nilotinib.

Segunda línea:

Dasatinib 100 mg/d

Se evitará el uso de dasatinib en pacientes con enfermedad pulmonar o sangrado digestivo.

Figura 1. Flujograma de tratamiento





c. Criterios para Transplante de Médula Ósea alogénico:

Se considerará el TMO en los pacientes *con criterio de elegibilidad* y bajo alguna de las siguientes condiciones:

- que logren **revertir la crisis blástica o acelerada a una fase crónica**,
- con **intolerancia o resistencia a dos** inhibidores de tirosinquinasa,
- con **mutación T315I**.

d. Mujer en edad reproductiva – embarazo

Tras en diagnóstico, en todos los casos se procurará la anticoncepción efectiva. Analizar la situación individual y solicitar por caso.

9. Valoración de la respuesta al tratamiento

Tiempo a evaluar	Respuesta optima BCR /ABL	Criterios de Fallo a tratamiento	Alerta de Fallo a tratamiento
3 meses	< 10%	No remisión hematológica.	BCR ABL > 10%
6 meses	< 1%	BCR ABL > 10%	BCR ABL >1%
12 meses	< 0.1% Remisión molecular mayor	BCR ABL >1%	Pérdida de remisión hematológica, perdida de remisión molecular, confirmada (dos pruebas consecutivas) mutaciones, alteraciones citogenéticas adicionales.
Más de 12 meses	Remisión molecular mayor o profunda (BCR ABL indetectable), monitoreo cada 6 meses. Indefinido	Pérdida de remisión hematológica, perdida de remisión molecular, confirmada (dos pruebas consecutivas) mutaciones, alteraciones citogenéticas adicionales.	Pérdida de remisión hematológica, perdida de remisión molecular, confirmada (dos pruebas consecutivas) mutaciones, alteraciones citogenéticas adicionales.

Los inhibidores de tirosinquinasa pueden inducir **citopenias**, en grado 3-4 se cita 3% anemia, 8% trombocitopenia y 14% trombocitopenia; se monitoriza cada dos semanas, los niveles de neutrófilos menores de 1000/uL o plaquetas inferiores de 50 000/uL obligan a suspender el tratamiento; con niveles mayores de 1500/uL de neutrófilos y plaquetas mayores de 75 000/uL se puede reiniciar. En caso de anemia grado 3-4, se recurre al uso de la eritropoyetina LOM.

10. Un elemento fundamental es la adherencia al tratamiento, para prevenir perdida de respuesta y la aparición de mutaciones que puedan ocurrir con las diferentes líneas terapéuticas. Es importante que el médico prescriptor promueva una adecuada adherencia, por lo que se debe tener una comunicación con la farmacia para corroborar que los perfiles de despacho tengan los retiros correspondientes. En caso de que el médico detecte alguna inconsistencia o en pacientes que tengan



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Dirección de Farmacoepidemiología
Área de Medicamentos y Terapéutica Clínica
Teléfono: 2539-0000 ext. 8601
Correo electrónico: coincss@ccss.sa.cr

perfiles de baja adherencia deberá enviar al paciente al Programa de Atención Farmacéutica para asegurar y mejorar su adherencia.