

Pregunta 7: En pacientes con leucemia linfoblástica aguda y cromosoma Filadelfia positivo (Ph+), ¿se debería brindar el Inhibidor de la Tirosina-Cinasa (TKI) imatinib?

Conceptos previos y justificación:

El cromosoma Filadelfia (Ph), es una mutación genética de translocación t (9,22) (q34, q11) que puede aparecer en pacientes con LLA, principalmente en adultos. Esta mutación se ha asociado con mayor riesgo de recaídas, pobre supervivencia y peor pronóstico (60). En los pacientes con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+), se ha propuesto que los Inhibidores de Tirosina-Cinasa (TKI) pueden ser útiles para detener la proliferación de células leucémicas al interferir con activación que se produce en receptores tipo tirosina-cinasa (61, 62).

El protocolo que se ha decidido usar en esta GPC para el manejo de niños y AYA (ALL IC-BFM 2009) no incluye indicaciones específicas sobre el uso de TKI, por lo cual se consideró realizar una pregunta al respecto. En adición, en el seguro social se cuenta con el TKI imatinib, por lo que se realizará la evaluación para dicho fármaco.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
7	Pacientes con LLA	Brindar TKI / No brindar TKI	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Supervivencia libre de enfermedad • Calidad de vida • Efectos adversos

Búsqueda de la evidencia:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**). Al no encontrarse ninguna RS, se realizó una búsqueda de ECA (**Anexo N° 2**).

Se encontró un solo ECA sin cegamiento, el European intergroup study of post-induction treatment of Philadelphia-chromosome-positive ALL (EsPhALL) (63), realizado en pacientes de 1 a 18 años de edad con LLA Ph+ que recibieron quimioterapia estándar, los cuales fueron aleatorizados en dos grupos: un grupo en el cual se adicionó el TKI imatinib en las fases post-inducción y un grupo en el cual no se adicionó imatinib en las fases post-inducción (63). Dicho estudio presentó como único desenlace la supervivencia libre de enfermedad a 4 años.

Resumen de la evidencia:

- Supervivencia Libre de enfermedad a 4 años:
 - El ECA de EsPhALL presentó un análisis “intention to treat” y un análisis “as treated”:
 - **Análisis “intention to treat”:** se encontró que el grupo que recibió imatinib más quimioterapia estándar tuvo similar incidencia de supervivencia libre de enfermedad a los 4 años (72.9%, IC 95%: 56.1%–

84.1%) en comparación con el grupo que no recibió imatinib (61.7%, IC 95%: 45.0%–74.7%) y dicha diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.24$).

- **Análisis “as treated”:** se encontró que el grupo que recibió imatinib más quimioterapia estándar tuvo mayor incidencia de supervivencia libre de enfermedad a los 4 años (75.2%, IC 95%: 61.0%–84.1%) en comparación con el grupo que no recibió imatinib (55.9%, IC 95%: 36.1%–71.7%) y dicha diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0.06$).

Balance beneficios/riesgos y certeza de la evidencia:

- En el análisis “intention to treat”: el grupo que recibió imatinib presentó similar supervivencia libre de enfermedad a los 4 años en comparación con el grupo que no recibió imatinib (certeza de la evidencia: **muy baja**, ver **Anexo N° 4**)
- En el análisis “as treated”: el grupo que recibió imatinib presentó mayor supervivencia libre de enfermedad a los 4 años en comparación con el grupo que no recibió imatinib (certeza de la evidencia: **muy baja**, ver **Anexo N° 4**)

Conclusión: El tratamiento con imatinib parece aumentar la supervivencia libre de enfermedad a los 4 años (certeza de la evidencia: **muy baja**)

Valoración de los desenlaces por los pacientes: El GEG consideró que el desenlace priorizados para esta pregunta sería relevante para los pacientes. Sin embargo, acotó que no se cuentan con otros desenlaces útiles como supervivencia global, calidad de vida y eventos adversos asociados al imatinib.

Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG consideró que los pacientes preferirían recibir un tratamiento con el beneficio potencial de mejorar la supervivencia libre de eventos.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG consideró que la intervención sería aceptada por los profesionales que se encargan del manejo de pacientes con LLA, pues éstos ya suelen indicar imatinib a los pacientes con Ph+.

Factibilidad: El GEG consideró que la intervención resulta factible, puesto que se cuenta con el medicamento, y se suele brindar imatinib a los pacientes Ph+.

Uso de recursos: El GEG consideró que, puesto que en nuestro contexto se suele brindar imatinib a los pacientes Ph+, esta intervención no incurriría en mayores gastos con respecto al manejo actual.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** El GEG consideró que el análisis “intention to treat” es un mejor aproximado a lo que ocurriría en un escenario no controlado, mientras que el análisis “as treated” mostraría los resultados que se obtendrían con una administración rigurosa del imatinib. En base a ello si bien en el análisis “intention to treat” no se encontró diferencia significativa entre la sobrevida libre de eventos entre los que recibieron y no recibieron imatinib, la diferencia de 11.2% en dicho desenlace fue considerado clínicamente importante. En adición, en el análisis “as treated” esta diferencia fue mayor. Por lo anterior, el GEG consideró que brindar imatinib tendría beneficio en aumentar la supervivencia libre de enfermedad a los 4 años, por lo que se

decidió formular una recomendación **a favor** del uso de imatinib en niños desde la confirmación de la presencia de Ph+.

- **Fuerza de la recomendación:** El GEG consideró que la evidencia evaluada no era robusta (pues solo se encontró un ECA, la certeza de la evidencia fue muy baja, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis “intention to treat”, y no se evaluaron efectos adversos). Sin embargo, el beneficio potencial de aumentar la supervivencia libre de enfermedad fue considerado muy importante en este grupo de pacientes en los que el pronóstico es menos favorable en comparación con aquellos sin cromosoma Filadelfia positivo. En adición, las cohortes de los distintos protocolos de manejo quimioterapéutico en este grupo de pacientes respaldan las conclusiones del ECA evaluado (62, 64). Por ello, se decidió asignarle una **fuerza fuerte** a esta recomendación.

Planteamiento de puntos de buena práctica clínica:

- Sobre la dosis de imatinib a administrar en pacientes de 1 a 18 años con LLA y Ph+, si bien el ECA evaluado usaba dosis de 260–570 mg/m²/día, el GEG consideró utilizar la dosis de 340 mg/m²/día vía oral por ser la dosis que usualmente se administra en nuestro contexto.
- Sobre la dosis de imatinib a administrar en pacientes de 18 a más años con LLA Ph+, el GEG consideró tomar en cuenta los resultados de los estudios recolectados por la revisión sistemática realizada por la GPC de Colombia 2017(32). Esta revisión encontró seis ensayos clínicos de fase I y fase II, los cuales sugieren que los TKI serían útiles en el manejo de adultos con LLA. Por ello, se decidió formular un punto de BPC a favor del uso de imatinib en adultos, a una dosis sugerida en un intervalo de 600 a 800 mg/día vía oral de manera conjunta a la quimioterapia.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Recomendaciones:
<p>1. En pacientes de 1 a 18 años con LLA y Ph+, recomendamos administrar el TKI Imatinib desde la confirmación de la presencia de Ph+.</p> <p>Recomendación a favor fuerte Certeza de la evidencia: muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>
Puntos de BPC
<p>1. En pacientes de 1 a 18 años con LLA y Ph+, administrar Imatinib a dosis de 340 mg/m²/día por vía oral de manera conjunta a la quimioterapia.</p> <p>2. En pacientes de 18 a más años con LLA y Ph+, administrar Imatinib a dosis de 600 a 800 mg/día por vía oral de manera conjunta a la quimioterapia.</p>