

**Evaluación de efectividad clínica y seguridad
de deferasirox para el tratamiento de
hemosiderosis transfusional en Colombia
(protocolo)**

Marzo de 2019

Nominación de tecnologías en salud para el proceso de inclusión al plan de beneficios

Autores

Metodólogos

Nathaly Garzón Orjuela. ND, MSc Epidemiología Clínica. Investigadora de Medicina Basada en la Evidencia - NeuroEconomix.

Funciones: formulación de la pregunta, elaboración del protocolo; búsqueda, tamización, selección, apreciación crítica y síntesis de la evidencia, y elaboración del reporte final.

Laura Catalina Prieto Pinto. MD, especialista en Epidemiología, MSc Epidemiología Clínica. Directora de Medicina Basada en Evidencia - NeuroEconomix.

Funciones: formulación de la pregunta, elaboración del protocolo; apoyo en la elaboración de la búsqueda, tamización, selección, apreciación crítica y síntesis de la evidencia, y elaboración del reporte final.

Laura Van der Werf Cuadros. MD, MSc en Política en Salud, Innovación y Gerencia. Investigadora de Medicina Basada en la Evidencia - NeuroEconomix.

Funciones: apoyo en la formulación de la pregunta, en la tamización y selección de la evidencia, y elaboración del reporte final.

Pieralessandro Lasalvia. Médico. Estudiante de Doctorado de Epidemiología Clínica. Director Técnico – NeuroEconomix.

Funciones: apoyo en la formulación de la pregunta, apoyo en la elaboración de la búsqueda, en la apreciación crítica y síntesis de la evidencia.

Expertos temáticos

Andrés Garzón, Internista.

Jheremy Reyes, hematólogo e internista.

Entidad que solicita la evaluación

Esta evaluación de efectividad clínica y seguridad se realizará por solicitud de Novartis, en el marco de la actualización integral del Plan de Beneficios en Salud para el año 2019.

Fuentes de financiación

Novartis

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación de tecnología.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo del presente reporte, así como la formulación de sus conclusiones, se realizarán de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Nominación de tecnologías en salud para el proceso de inclusión al plan de beneficios

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son del grupo desarrollador integrado por los autores. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del grupo desarrollador constituido por los autores.

Correspondencia

Para emitir comentarios sobre este protocolo, facilitar evidencia o información complementaria, escriba a:

NeuroEconomix. Calle 45 # 9-42 oficina 403

<http://www.neuroeconomix.com/> - ngarzon@neuroeconomix.com

Nominación de tecnologías en salud para el proceso de inclusión al plan de beneficios

1. Objetivo y Alcance de la evaluación

1.1. Objetivo

Determinar la efectividad clínica y seguridad de deferasirox para el tratamiento de hemosiderosis transfusional en Colombia.

1.2. Alcance

En esta evaluación de tecnología se contrastarán los beneficios clínicos (efectividad clínica) y los riesgos (seguridad) asociados al uso de deferasirox para el tratamiento de hemosiderosis transfusional en Colombia frente a su(s) comparador(es). Esta evaluación es relevante para informar la toma de decisiones en salud en el marco de la Actualización Integral del Plan de Beneficios en Salud con cargo a la Unidad de Pago por Capitación (UPC) que busca determinar las tecnologías en salud que harán parte del mecanismo de protección colectiva.

2. Pregunta de evaluación

La presente evaluación se desarrollará con base en el *Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica y seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud* del IETS (1), y estará enmarcada en la siguiente pregunta de investigación:

- En pacientes mayores de 2 años edad, ¿Cuál es la efectividad y seguridad de deferasirox comparado con otras alternativas, en la mortalidad, reducción de depósitos de hierro hepático y miocardio, niveles de ferritina sérica, falla renal debido a altos depósitos de hierro en el riñón, satisfacción del paciente y eventos adversos?

Para formular la pregunta de evaluación se siguieron los siguientes pasos:

La población, comparadores y desenlaces se delimitaron a través de la revisión de recomendaciones de guías de práctica clínica y evaluación de tecnologías en salud, en las siguientes fuentes:

- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- Guidelines International Network (GIN)
- NICE | The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- New Zealand Guidelines Group (NZGG)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- Ministerio de Salud y Protección Social – IETS
- GuíaSalud
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)

Además, se complementó la consulta con una rápida búsqueda de revisiones sistemáticas, revisiones narrativas y estudios primarios

Nominación de tecnologías en salud para el proceso de inclusión al plan de beneficios

- Se revisó la batería de desenlaces en salud propuesta por el International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) y la base de datos de la iniciativa COMET (Core Outcome Measures in Effectiveness Trials), para construir un listado preliminar de desenlaces.
- Se identificó en la literatura las diferencias mínimas clínicamente importantes (DMCI) de los desenlaces incluidos en la pregunta PICOT.
- Se verificó la vigencia del registro sanitario, mediante consulta en la página web del instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos (INVIMA).

Esta pregunta fue validada por especialistas en hematología y medicina interna y 4 metodólogos (epidemiólogos clínicos) expertos en evaluación y síntesis de evidencia. También se capturaron las preferencias de los pacientes en relación con desenlaces de interés. Los desenlaces más relevantes (críticos) fueron: mortalidad, reducción de los niveles de ferritina sérica, depósitos de hierro hepático, depósitos de hierro en el miocardio, falla renal debido a altos depósitos de hierro en el riñón, satisfacción del paciente y eventos adversos (especialmente función renal y hepática).

En la tabla 1 se presenta la pregunta de investigación desagregada en cada uno de sus componentes empleando la estructura PICOT “Población, Intervención, Comparación, Desenlaces (del inglés *outcomes*) y Tipos de estudios seleccionados para dar respuesta a la pregunta de investigación”.

Tabla 1. Pregunta de evaluación en estructura PICOT

Población	Pacientes mayores de 2 años de edad con diagnóstico de hemosiderosis transfusional
Intervención	Deferasirox
Comparación	Deferoxamina
Desenlaces (del inglés <i>outcomes</i>)	<p><u>Efectividad clínica</u></p> <p><i>Desenlaces críticos para la toma de decisiones:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Niveles de ferritina sérica: estimador de medición de la sobrecarga de hierro medida en ng/mL (2). • Depósitos de hierro hepático: estimador de medición de la sobrecarga de hierro medida por biopsia hepática (mg/g de peso seco de hígado) o por SQUID (<i>superconducting quantum interference device</i>) (mg/g de peso húmedo del hígado) o por resonancia magnética (2,3). • Depósitos de hierro en el miocardio: estimador de medición de la sobrecarga de hierro medida por resonancia magnética (2–4). • Falla renal debido a altos depósitos de hierro en el riñón • Satisfacción del paciente. <p><u>Seguridad</u></p>

Nominación de tecnologías en salud para el proceso de inclusión al plan de beneficios

	<p><i>Desenlaces críticos para la toma de decisiones:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Algun evento adverso (especialmente función renal y hepática) <p><i>Desenlaces importantes, mas no críticos para la toma de decisiones:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Síntomas gastrointestinales reportado por los pacientes.
Subgrupos de interés	<p>Según el tipo de enfermedad de base:</p> <ul style="list-style-type: none"> Talasemia Anemias Crónicas Síndrome mielodisplásico
Tipo de estudio	<p>Se priorizará la selección de revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados y revisiones sistemáticas panorámicas (<i>overviews, umbrella</i> o globales), incluyendo revisiones con evidencia directa con o sin metanálisis o revisiones con comparaciones indirectas o de comparaciones múltiples ante la ausencia de evidencia directa entre las tecnologías de interés. En caso de no evidenciar los desenlaces críticos en los anteriores diseños de estudios se realizará la selección de estudios primarios.</p>
Consideraciones acerca de los comparadores y desenlaces no incluidos en esta pregunta	
<ul style="list-style-type: none"> Los expertos recomiendan no incluir deferiprona como comparador ya que no está disponible en el país. Los expertos recomiendan no incluir las diferencias mínimas clínicamente importante (DMCI) de los desenlaces de interés dado que no se identifican claramente en la literatura. 	

3. Selección y calificación de la importancia relativa de los desenlaces en salud

El listado preliminar de desenlaces fue construido considerando las preferencias de expertos clínicos y pacientes respecto a los resultados en salud de interés para la toma de decisiones.

La importancia relativa de los desenlaces fue valorada de manera independiente por expertos clínicos y pacientes. Para la calificación se empleó la siguiente escala Likert, de acuerdo con la metodología propuesta por el GRADE Working Group (5).

1	2	3	4	5	6	7	8	9
De importancia limitada para la toma de decisiones (no incluidos en el perfil de evidencia).			Importantes, más no críticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia)			Críticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia)		

Se contó con la participación de 2 especialistas en (hematólogo e internista) y 2 pacientes, uno diagnosticado con aplasia medular y otro con mielodisplasia.

Con base en la categoría con el mayor número de votos, cada desenlace se clasificó en una de las tres categorías descritas. Siete de los desenlaces definidos en la pregunta fueron clasificados como desenlaces críticos, mientras que solamente el desenlace de síntomas

Nominación de tecnologías en salud para el proceso de inclusión al plan de beneficios

gastrointestinales fue importante, pero no crítico. La calificación de cada desenlace se presenta en la tabla 2.

Tabla 2. Calificación final de la importancia relativa de cada desenlace (categoría con el mayor número de votos)

Desenlace	Categoría con el mayor número de votos
Mortalidad	CRÍTICO
Niveles de ferritina sérica	CRÍTICO
Depósitos de hierro hepático	CRÍTICO
Depósitos de hierro en el miocardio	CRÍTICO
Falla renal debido a altos depósitos de hierro en el riñón	CRÍTICO
Satisfacción del paciente.	CRÍTICO
Algún evento adverso (especialmente función renal y hepática)	CRÍTICO
Síntomas gastrointestinales reportado por los pacientes.	IMPORTANTE

La revisión considerará los desenlaces identificados como críticos para la toma de decisiones y los desenlaces importantes, pero no críticos para la toma de decisiones.

4. Criterios de elegibilidad

4.1. Criterios de inclusión

- Población, intervención, comparación, desenlaces y tipo de estudio: según la pregunta PICOT previamente descrita.
- Formato, idioma y fecha de publicación de los estudios

Formato de publicación: se tendrán en cuenta estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente como formato de resumen no serán considerados debido a que la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica y los resultados de los estudios pueden cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento y la publicación final.

Idioma de publicación: inglés o español.

Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.

Fecha de publicación:

- Revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas: últimos 5 años.
- Estudios primarios: sin restricción.
- En caso de identificar revisiones sistemáticas y que estas requieran de una actualización, la búsqueda de estudios primarios será actualizada y la inclusión de nuevos estudios

Nominación de tecnologías en salud para el proceso de inclusión al plan de beneficios

primarios estará restringida a los estudios publicados después de la última fecha de búsqueda reportada por la revisión.

- Diseño, calidad metodológica y de reporte

Diseño: se priorizará la selección de revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados y revisiones sistemáticas panorámicas (*overviews*, *umbrella* o globales), incluyendo revisiones con evidencia directa con o sin metanálisis o revisiones con comparaciones indirectas o de comparaciones múltiples ante la ausencia de evidencia directa entre las tecnologías de interés. Se tendrán en cuenta los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones para determinar si los estudios corresponden a revisiones sistemáticas (6). En caso de no evidenciar los desenlaces críticos en los anteriores diseños de estudios se realizará la selección de estudios primarios.

Estudios que reporten datos cuantitativos para al menos una comparación y desenlace de interés.

4.2. Criterios de exclusión

Ninguno

4.3. Búsqueda de estudios

Se llevará a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura por personal entrenado. Todo el proceso se acogerá a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane.

4.3.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para identificar publicaciones indexadas, se consultarán las siguientes fuentes:

- MEDLINE, incluyendo los repositorios *In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update* (plataforma *Ovid*)
- EMBASE (*Elsevier*)
- Cochrane Database of Systematic Reviews (plataforma *Wiley*)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - *DARE* (plataforma *Wiley*)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx)
- Health Technology Assessment Database (*Wiley*)
- Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud

En caso de requerirse la búsqueda de ensayos controlados aleatorizados, se consultará además de las anteriores, el *Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL* (plataforma *Ovid*).

Nominación de tecnologías en salud para el proceso de inclusión al plan de beneficios

Se realizará una revisión de los reportes sobre vigilancia poscomercialización de la tecnología de interés en las siguientes fuentes: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), European Medicines Agency (EMA), Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria - Brasil (ANVISA), Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency – Reino Unido (MHRA) y Food and Drug Administration - Estados Unidos (FDA).

En caso de ser necesario, también se incluirá la identificación de publicaciones a través del motor de búsqueda *Google*.

4.3.2. Métodos de búsqueda complementarios

Además de la búsqueda en las bases de datos mencionadas, se emplearán métodos de búsqueda complementarios como:

- Herramienta “Similar articles” de PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- Herramienta “Matrix of Evidence” de Epistemonikos: <https://www.epistemonikos.org/en/>
- Google (como fuente de literatura gris)
- Se enviará un listado de los estudios seleccionados al grupo de expertos temáticos, los productores y comercializadores de la tecnología evaluada y de sus comparadores, indagando sobre la disponibilidad de estudios adicionales (publicados o no publicados) que cumplan los criterios de elegibilidad descritos en este protocolo.
- Se realizará una búsqueda manual “en bola de nieve” mediante la revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados.
- Búsqueda de información en las bases de datos especializadas sugeridas por los expertos temáticos.

5. Preguntas de consulta pública

¿Existen revisiones sistemáticas publicadas o no publicadas que cumplan los criterios de elegibilidad descritos en este protocolo? Por favor, adjunte los estudios o cite las fuentes correspondientes.

¿Existe alguna consideración especial acerca del uso de las tecnologías, que sea relevante para esta evaluación?

Nota: la información suministrada será analizada e incluida en el reporte final a juicio del grupo desarrollador de la evaluación.

6. Referencias

1. Díaz M, Cañon L, Pinzón C. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS; 2018.
2. Wood JC. Diagnosis and management of transfusion iron overload: The role of imaging. *Am J Hematol.* 2007 Dec;82(S12):1132–5.
3. Wood JC. Magnetic resonance imaging measurement of iron overload. *Curr Opin*

Nominación de tecnologías en salud para el proceso de inclusión al plan de beneficios

- Hematol. 2007;14(3):183–90.
4. He T, Gatehouse PD, Smith GC, Mohiaddin RH, Pennell DJ, Firmin DN. Myocardial T 2* measurements in iron-overloaded thalassemia: An in vivo study to investigate optimal methods of quantification. *Magn Reson Med*. 2008 Nov;60(5):1082–9.
 5. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):395–400.
 6. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.

7. Documentación de modificaciones al protocolo

Fecha	Motivo de la modificación	Autor de la modificación
08/03/2019	Adaptación de pregunta PICOT de acuerdo con recomendaciones de expertos en hematología y medicina interna. Además, se realizó la selección y calificación de la importancia relativa de los desenlaces en salud por parte de expertos clínicos y pacientes.	Nathaly Garzón Orjuela