

**Evaluación de efectividad clínica y seguridad
de gilteritinib en el tratamiento de la leucemia
mieloide aguda en recaída o refractaria con
mutación FLT3 en Colombia
(protocolo)**

Versión 1

Julio 2019

Efectividad y seguridad de gilteritinib en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda en recaída o refractaria con mutación FLT3

Autores

Metodólogos

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

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

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

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

Camilo Castañeda-Cardona. MD. Neurólogo. Director de proyectos – NeuroEconomix

Diego Rosselli. MD. Neurólogo, MSc en Políticas en salud, EdM. Director general – NeuroEconomix

Expertos temáticos

Gloria Elena Mora Figueroa. MD, especialista en hematología y oncología. Clínica Marly.

Angie Paola Guarín. MD, especialista en hematología y oncología. Clínica Marly.

Entidad que solicita la evaluación

Esta evaluación de efectividad clínica y seguridad se realizará por solicitud de Astellas Farma Colombia, en el marco de la actualización integral del Plan de Beneficios en Salud con cargo a la Unidad de Pago por Capitación (PBS-UPC) para el año 2020.

Fuentes de financiación

Astellas Farma Colombia

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.

Derechos de autor

Efectividad y seguridad de gilteritinib en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda en recaída o refractaria con mutación FLT3

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.

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/> - ngarzono@neuroeconomix.com

1. Objetivo y Alcance de la evaluación

1.1. Objetivo

Determinar la efectividad clínica y seguridad de gilteritinib en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda en recaída o refractaria con mutación FLT3.

1.2. Alcance

En esta evaluación de tecnología se contrastarán los beneficios clínicos (efectividad clínica) y los riesgos (seguridad) asociados al uso de gilteritinib en adultos con leucemia mieloide aguda en recaída o refractaria con mutación FLT3, 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 en el marco de la siguiente pregunta de investigación:

- En adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) en recaída o refractaria con mutación FLT3, candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) ¿Cuál es la efectividad clínica y seguridad de gilteritinib comparado con los esquemas FLAG-IDA, MEC y altas dosis de citarabina, en términos de supervivencia global, supervivencia libre de evento, supervivencia libre de enfermedad, tasas de respuesta 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)

Efectividad y seguridad de gilteritinib en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda en recaída o refractaria con mutación FLT3

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

Estas preguntas fueron validadas por dos especialistas en hematología y oncología, y tres metodólogos expertos en evaluación y síntesis de evidencia. Así mismo, se capturaron las preferencias de los pacientes en relación con desenlaces de interés.

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 Los pacientes que son candidatos al uso de las intervenciones bajo estudio	Adultos con leucemia mieloide aguda en recaída o refractaria con mutación FLT3, candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH)
Intervención La tecnología en salud de interés	Gilteritinib
Comparación Las alternativas disponibles para el manejo de la condición de salud, que son comparables con la tecnología de interés, o aquellas estrategias metodológicas empleadas como grupo de control	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fludarabina, citarabina, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) con idarubicina (FLAG-IDA) ▪ Mitoxantrona, etopósido, citarabina (MEC) ▪ Altas dosis de citarabina (HIDAC)
Desenlaces (del inglés <i>outcomes</i>) Los componentes del estado clínico o funcional de los pacientes, que son atribuibles al uso de las tecnologías (incluyendo los efectos benéficos y dañinos)	<p style="text-align: center;"><u>Efectividad clínica</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Supervivencia global ▪ Supervivencia libre de evento ▪ Supervivencia libre de enfermedad ▪ Tasas de respuesta, incluyendo remisión <p style="text-align: center;"><u>Seguridad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eventos adversos
Subgrupos de interés	<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno
Tipo de estudio Los diseños epidemiológicos seleccionados para dar respuesta a la pregunta de investigación	<ul style="list-style-type: none"> • Revisiones sistemáticas con o sin metanálisis • Ensayos clínicos controlados aleatorizados
Consideraciones acerca de los comparadores y desenlaces no incluidos en esta pregunta	
Los expertos clínicos establecen que los comparadores difieren según el objetivo terapéutico. Si el objetivo es curativo (paciente candidato a TCMH) recomiendan como comparadores los esquemas FLAG-IDA, MEC y altas dosis de citarabina, pero si el objetivo es paliativo (no candidato a TCMH) sugieren como comparadores las dosis intermedias o bajas de citarabina, terapia de soporte y azacitidina en monoterapia (dado que la combinación con sorafenib no está disponible en el país). En el contexto local las terapias como gilteritinib tienen una intención curativa y por lo tanto estarían indicadas en pacientes elegibles o candidatos a TCMH.	

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 (2).

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 dos especialistas (hemato oncólogas) y dos pacientes con diagnóstico de LMA, quienes recibieron TCMH.

Con base en la categoría con el mayor número de votos, cada desenlace se clasificó en una de las tres categorías descritas. Cuatro de los desenlaces fueron clasificados como desenlaces críticos. La calificación de cada desenlace se presenta en la tabla 3.

Tabla 3. Calificación final de la importancia relativa de cada desenlace.

Desenlace	Puntuación media del grupo
Supervivencia global	CRITICO
Supervivencia libre de evento	CRITICO
Supervivencia libre de enfermedad	CRITICO
Tasas de respuesta, incluyendo remisión	CRITICO
Eventos adversos	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

Efectividad y seguridad de gilteritinib en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda en recaída o refractaria con mutación FLT3

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 de fecha de publicación.
- 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 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 (3).

Ante la ausencia de revisiones sistemáticas que cumplan los criterios de elegibilidad se realizará la búsqueda de 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:

Efectividad y seguridad de gilteritinib en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda en recaída o refractaria con mutación FLT3

- 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, en *Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL* (plataforma *Ovid*).

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.

Efectividad y seguridad de gilteritinib en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda en recaída o refractaria con mutación FLT3

¿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.

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. 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.
3. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.