

## RECOMENDACIÓN 2

### BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES Guía de Práctica Clínica Leucemia Crónica - 2018

#### A. PREGUNTA CLÍNICA

En personas mayores de 15 años con leucemia mieloide crónica ¿Se debe utilizar dasatinib o nilotinib en comparación a imatinib?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

**Población:** Personas mayores de 15 años con leucemia mieloide crónica.

**Intervención:** Dasatinib o nilotinib.

**Comparación:** Imatinib.

**Desenlace (outcome):** Mortalidad, calidad de vida, sobrevida libre de progresión, efectos adversos serios.

#### B. BÚSQUEDA DE EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Chronic lymphocytic leukemia” y “Chronic myeloid leukemia”. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.<sup>1</sup>

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Al momento de definir la pregunta la evidencia ya se encontraba previamente clasificada según intervenciones comparadas. Los resultados se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L·OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

---

<sup>1</sup> Para revisar la metodología, las estrategias y los resultados de la búsqueda, favor revisar el informe “Búsqueda sistemática de evidencia de los efectos deseables e indeseables” en la sección de método de la Guía de Práctica Clínica respectiva.

## C. SÍNTESIS DE EVIDENCIA

### Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron 6 revisiones sistemáticas que incluyen 9 estudios primarios, de los cuales todos corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”<sup>2</sup>, en el siguiente enlace: [Imatinib versus otros inhibidores de tirosina quinasa para leucemia mieloide crónica](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

Revisión Sistemática	6 [1-6]
Estudios primarios	9 [7-15]

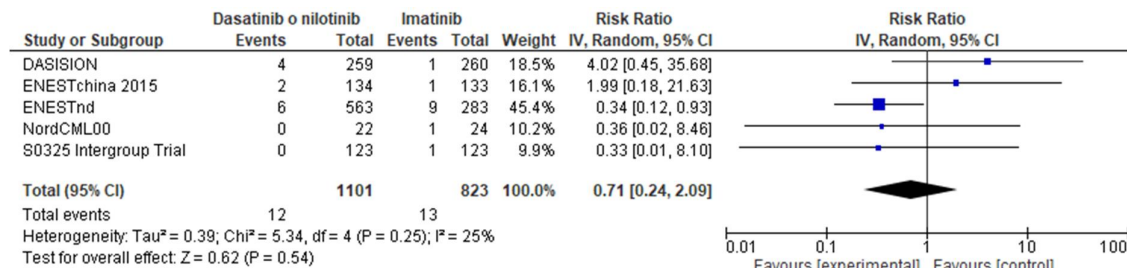
### Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, identificándose una revisión sistemática [6] que incluye todos los ensayos aleatorizados relevantes [7-15], por lo que se decidió reutilizar los metanálisis de la revisión sistemática para construir la tabla resumen de resultados. Dos ensayos no pudieron ser incorporado en el metanálisis por no entregar datos reutilizables [13, 15].

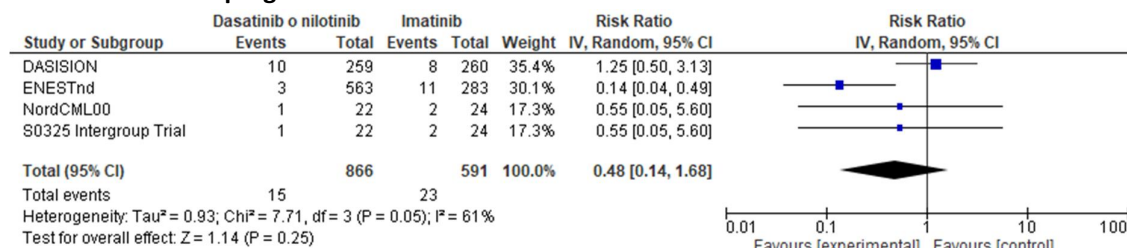
Si bien, los estudios incluyeron población de cualquier sokal, la mayoría era proveniente de sokal intermedio o alto y no se reportan diferencias por subgrupo.

### Metanálisis

#### Mortalidad

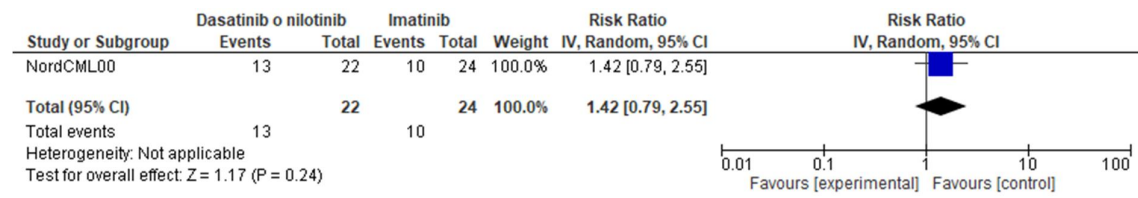


#### Sobrevida libre de progresión


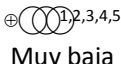



<sup>2</sup> **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

### Efectos adversos serios



**Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)**

Dasatinib o nilotinib comparado con imatinib para personas con leucemia mieloide crónica						
Pacientes	Personas mayores de 15 años con leucemia mieloide crónica.					
Intervención	Dasatinib o nilotinib.					
Comparación	Imatinib.					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%) -- Estudios/ pacientes	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		Imatinib	Dasatinib o nilotinib	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 0,71 (0,24 a 2,09) -- 5 ensayos/ 1924 [8-10, 12, 14]	16 por 1000	11 por 1000	Diferencia: 5 menos (12 menos a 17 más)	 Baja	Dasatinib o nilotinib podría disminuir la mortalidad, pero la certeza de la evidencia es baja.
Calidad de vida	El desenlace calidad de vida no fue medido o reportado.				--	--
Sobrevida libre de progresión	RR 0,48 (0,14 a 1,68) -- 4 ensayos/ 1457 pacientes [8, 10, 12, 14]	39 por 1000	19 por 1000	Diferencia: 20 menos (33 menos a 26 más)	 Muy baja	Dasatinib o nilotinib podría disminuir la progresión. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Efectos adversos	RR 1,42 (0,79 a 2,55) -- 1 ensayo/ 46 pacientes [12]	417 por 1000	592 por 1000	Diferencia: 175 más (88 menos a 646 más)	 Moderada	Dasatinib o nilotinib probablemente aumenta los efectos adversos.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95% // RR: Riesgo relativo // GRADE: Grados de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

\* El **riesgo CON imatinib** está basado en el riesgo del grupo control en los estudios. El **riesgo CON dasatinib o nilotinib** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

<sup>1</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que en la mayoría de los ensayos no estaba clara la secuencia de aleatorización ni el ocultamiento de esta. Además no eran ciegos o no estaba claro.

<sup>2</sup> Se decidió no disminuir la certeza de la evidencia a pesar de ser indirecta (información proveniente de un conjunto de más inhibidores de tirosina quinasa que los de interés para este informe). No existen razones fisiopatológicas, clínicas ni estadísticas para sospechar un efecto diferencial de los otros inhibidores incluidos en el metanálisis.

<sup>3</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión ya que cada extremo conlleva una decisión diferente.

<sup>4</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia (I2 66%)

<sup>5</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por ser indirecta, ya que la sobrevida libre de progresión es un desenlace sustituto de calidad de vida

<sup>6</sup> Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que cada extremo conlleva a decisiones clínicas diferentes.

**Fecha de elaboración de la tabla:** Octubre, 2018.

## Referencias

1. Ferdinand R, Mitchell SA, Batson S, Tumor I. Treatments for chronic myeloid leukemia: a qualitative systematic review. *Journal of blood medicine*. 2012;3:51-76.
2. Gurion R, Gafter-Gvili A, Vidal L, Leader A, Ram R, Shacham-Abulafia A, Paul M, Ben-Bassat I, Shpilberg O, Raanani P. Has the time for first-line treatment with second generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myelogenous leukemia already come? Systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. 2013;98(1):95-102.
3. Gurion R, Raanani P, Vidal L, Leader A, Gafter-Gvili A. First line treatment with newer tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia associated with deep and durable molecular response - systematic review and meta-analysis. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2016;55(9-10):1-7.
4. Mealing S, Barcena L, Hawkins N, Clark J, Eaton V, Hirji I, Davis C. The relative efficacy of imatinib, dasatinib and nilotinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: a systematic review and network meta-analysis. *Experimental hematology & oncology*. 2013;2(1):5.
5. Signorovitch J, Ayyagari R, Reichmann WM, Wu EQ, Chen L. Major molecular response during the first year of dasatinib, imatinib or nilotinib treatment for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: a network meta-analysis. *Cancer treatment reviews*. 2014;40(2):285-92.
6. Yun S, Vincelette ND, Segar JM, Dong Y, Shen Y, Kim DW, Abraham I. Comparative Effectiveness of Newer Tyrosine Kinase Inhibitors Versus Imatinib in the First-Line Treatment of Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia Across Risk Groups: A Systematic Review and Meta-Analysis of Eight Randomized Trials. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2016;16(6):e85-94.
7. BELA trial. Brümmendorf TH, Cortes JE, de Souza CA, Guilhot F, Duvillier L, Pavlov D, Gogat K, Countouriotis AM, Gambacorti-Passerini C. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia: results from the 24-month follow-up of the BELA trial. *British journal of haematology*. 2015;168(1):69-81.
8. DASISION. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, Moiraghi B, Shen Z, Mayer J, Pasquini R, Nakamae H, Huguet F, Boqué C, Chuah C, Bleickardt E, Bradley-Garelik MB, Zhu C, Sztatrowski T, Shapiro D, Baccarani M. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *The New England journal of medicine*. 2010;362(24):2260-70.
9. ENESTchina. Wang J, Shen ZX, Saglio G, Jin J, Huang H, Hu Y, Du X, Li J, Meng F, Zhu H, Hu J, Wang J, Hou M, Hertle S, Menssen HD, Ortmann CE, Tribouley C, Yuan Y, Baccarani M, Huang X. Phase 3 study of nilotinib vs imatinib in Chinese patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTchina. *Blood*. 2015;125(18):2771-8.
10. ENESTnd. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, Pasquini R, Clark RE, Hochhaus A, Hughes TP, Gallagher N, Hoenekopp A, Dong M, Haque A, Larson RA, Kantarjian HM, ENESTnd Investigators. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *The New England journal of medicine*. 2010;362(24):2251-9.
11. EPIC. Lipton JHCC, Guerci-Bresler A, Rosti G, et al.. EPIC: a phase 3 of ponatinib compared with imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. *ASH Annual Abstracts Meetings*. 2014;124:519.
12. NordCML006. Hjorth-Hansen H, Stenke L, Söderlund S, Dreimane A, Ehrencrona H, Gedde-Dahl T, Gjertsen BT, Höglund M, Koskenvesa P, Lotfi K, Majeed W, Markevärn B, Ohm L, Olsson-Strömberg U, Remes K, Suominen M, Simonsson B, Porkka K, Mustjoki S, Richter J,

Nordic CML Study Group. Dasatinib induces fast and deep responses in newly diagnosed chronic myeloid leukaemia patients in chronic phase: clinical results from a randomised phase-2 study (NordCML006). *European journal of haematology*. 2015;94(3):243-50.

13. RERISE. Kwak JY, Kim H, Jeong AK. Efficacy and safety of radotinib compared with imatinib in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia patients: 12 months result of phase 3 clinical trial. ASH Annual Meeting Published in: *Blood*. 2015;126.
14. S0325 Intergroup Trial. Radich JP, Kopecky KJ, Appelbaum FR, Kamel-Reid S, Stock W, Malnassy G, Paietta E, Wadleigh M, Larson RA, Emanuel P, Tallman M, Lipton J, Turner AR, Deininger M, Druker BJ. A randomized trial of dasatinib 100 mg versus imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2012;120(19):3898-905.
15. Spirit 2. O'Brien SGHC, Adams S, Foroni L, et al.. Spirit 2: An NCRI Randomised Study Comparing Dasatinib with Imatinib in Patients with Newly Diagnosed CML. ASH Annual Abstracts Meetings. 2014;124:517.