

## RECOMENDACIÓN T3

### BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES

## Guía de Práctica Clínica Leucemia Aguda en personas de 15 años y más - 2018

### A. PREGUNTA CLÍNICA

En personas de 15 años y más con leucemia mieloide aguda, con mutación en el gen tirosina quinasa tipo FLT3 ¿Se debe realizar midostaurina más quimioterapia en comparación a quimioterapia?

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

**Población:** Personas de 15 años y más con leucemia mieloide aguda, con mutación en el gen tirosina quinasa tipo FLT3.

**Intervención:** Midostaurina más quimioterapia.

**Comparación:** Quimioterapia.

**Desenlace (outcome):** Mortalidad, remisión completa, efectos adversos serios (anemia y leucopenia).

### B. BÚSQUEDA DE EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Acute lymphoblastic leukemia” y “Acute 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 2 revisiones sistemáticas que incluyen 26 estudios primarios, de los cuales 7 corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”<sup>2</sup>, en el siguiente enlace: [Inhibidores de FLT3 para la leucemia mieloide aguda](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

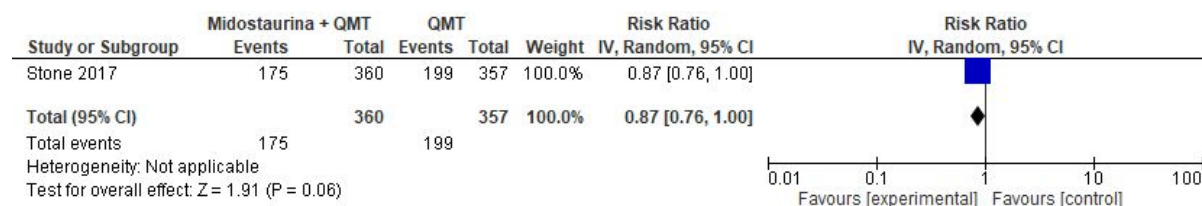
Revisión Sistemática	2 [1-2]
Estudios primarios	7 [3-9], 19 [10-28]

### Estimador del efecto

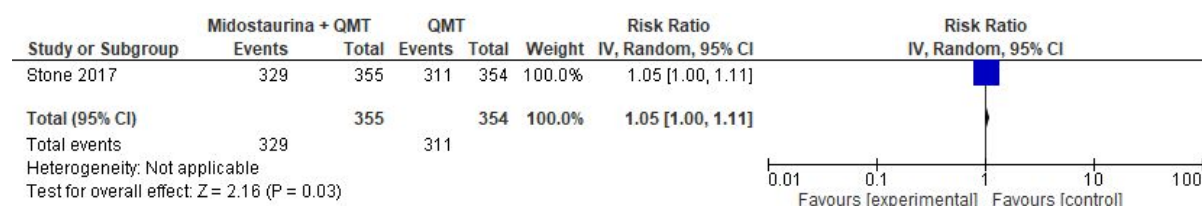
Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, observando que seis ensayos evaluaron inhibidores de FLT3 diferentes a midostaurina. La incorporación de los estudios observacionales no entregaba información adicional ni aumentaba la certeza de la evidencia [10-28], por lo que, finalmente, solo un ensayo [9] fue relevante para la pregunta. Se decidió extraer los datos directamente del estudio primario.

### Metanálisis

#### Mortalidad

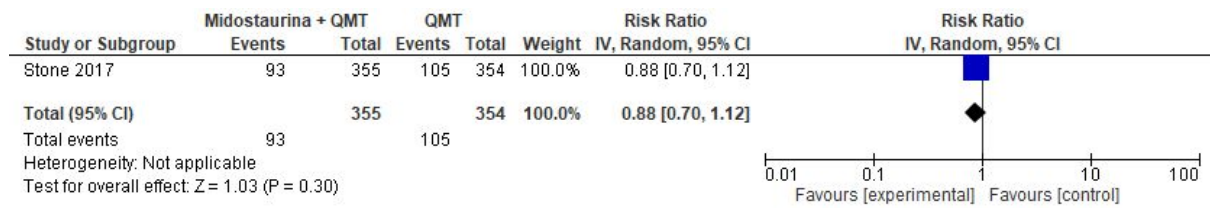


#### Anemia (Efecto adverso serio grado 3 o 4)



<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.

### Leucopenia (Efecto adverso serio grado 3 o 4)



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

MIDOSTAURINA MÁS QUIMIOTERAPIA COMPARADO CON QUIMIOTERAPIA PARA PERSONAS DE 15 AÑOS Y MÁS CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA, CON MUTACIÓN EN EL GEN TIROSINA QUINASA TIPO FLT3						
Personas	Personas de 15 años y más con leucemia mieloide aguda, con mutación en el gen tirosina quinasa tipo FLT3					
Intervención	Midostaurina más quimioterapia.					
Comparación	Quimioterapia					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%) -- Estudios/ pacientes	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		quimioterapia	Midostaurina más quimioterapia	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 0,87 (0,76 a 1,00) -- 1 ensayo /717 personas [9]	557 por 1000	485 por 1000	Diferencia: 72 menos (0 a 134 menos)	⊕⊕⊕○ <sup>1</sup> Moderada	La adición de midostaurina a la quimioterapia probablemente disminuye la mortalidad.
Anemia (Efecto adverso grado 3 o 4)	RR 1,05 (1,00 a 1,11) -- 1 ensayo aleatorizado /717 personas [9]	879 por 1000	922 por 1000	Diferencia: 43 más (0 a 97 más)	⊕⊕⊕○ <sup>1</sup> Moderada	La adición de midostaurina a la quimioterapia probablemente aumenta el riesgo de anemia severa.
Leucopenia (efecto adverso grado 3 o 4)	RR 0,88 (0,70 a 1,12) -- 1 ensayo aleatorizado /709 personas [9]	297 por 1000	261 por 1000	Diferencia: 36 menos (89 menos a 36 más)	⊕⊕⊕○ <sup>1</sup> Moderada	La adición de midostaurina a la quimioterapia probablemente disminuye el riesgo de leucopenia severa.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.  
RR: Riesgo relativo.  
GRADE: Grados de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.  
\* El **riesgo CON quimioterapia** está basado en el riesgo del grupo control en los estudios. El **riesgo CON midostaurina más quimioterapia** (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 imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza conlleva una decisión diferente.  
**Fecha de elaboración de la tabla:** Octubre, 2018.

## Referencias

1. Huang J, Gui C, Zhang L, Che F, Wang C. A Bayesian Network Meta-Analysis Comparing the Efficacies of Eleven Novel Therapies with the Common Salvage Regimen for Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*. 2018;49(4):1589-1599.
2. Yang M, Zhao J, Liu T, Yang X, Wei H, Xu W, Xiao J. Use of FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia remission induction or salvage therapy: systematic review and meta-analysis. *Cancer management and research*. 2018;10:2635-2652.
3. Crump M, Hedley D, Kamel-Reid S, Leber B, Wells R, Brandwein J, Buckstein R, Kassis J, Minden M, Matthews J, Robinson S, Turner R, McIntosh L, Eisenhauer E, Seymour L. A randomized phase I clinical and biologic study of two schedules of sorafenib in patients with myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia: a NCIC (National Cancer Institute of Canada) Clinical Trials Group Study. *Leukemia & lymphoma*. 2010;51(2):252-60.
4. Fischer T, Stone RM, Deangelo DJ, Galinsky I, Estey E, Lanza C, Fox E, Ehninger G, Feldman EJ, Schiller GJ, Klimek VM, Nimer SD, Gilliland DG, Dutreix C, Huntsman-Labeled A, Virkus J, Giles FJ. Phase IIB trial of oral Midostaurin (PKC412), the FMS-like tyrosine kinase 3 receptor (FLT3) and multi-targeted kinase inhibitor, in patients with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome with either wild-type or mutated FLT3. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(28):4339-45.
5. Knapper S, Russell N, Gilkes A, Hills RK, Gale RE, Cavenagh JD, Jones G, Kjeldsen L, Grunwald MR, Thomas I, Konig H, Levis MJ, Burnett AK. A randomized assessment of adding the kinase inhibitor lestaurtinib to first-line chemotherapy for FLT3-mutated AML. *Blood*. 2017;129(9):1143-1154.
6. Levis M, Ravandi F, Wang ES, Baer MR, Perl A, Coutre S, Erba H, Stuart RK, Baccarani M, Cripe LD, Tallman MS, Meloni G, Godley LA, Langston AA, Amadori S, Lewis ID, Nagler A, Stone R, Yee K, Advani A, Douer D, Wiktor-Jedrzejczak W, Juliusson G, Litzow MR, Petersdorf S, Sanz M, Kantarjian HM, Sato T, Tremmel L, Bensen-Kennedy DM, Small D, Smith BD. Results from a randomized trial of salvage chemotherapy followed by lestaurtinib for patients with FLT3 mutant AML in first relapse. *Blood*. 2011;117(12):3294-301.
7. Röllig C, Serve H, Hüttmann A, Noppeney R, Müller-Tidow C, Krug U, Baldus CD, Brandts CH, Kunzmann V, Einsele H, Krämer A, Schäfer-Eckart K, Neubauer A, Burchert A, Giagounidis A, Krause SW, Mackensen A, Aulitzky W, Herbst R, Hänel M, Kiani A, Frickhofen N, Kullmer J, Kaiser U, Link H, Geer T, Reichle A, Junghanß C, Repp R, Heits F, Dürk H, Hase J, Klut IM, Illmer T, Bornhäuser M, Schaich M, Parmentier S, Görner M, Thiede C, von Bonin M, Schetelig J, Kramer M, Berdel WE, Ehninger G, Study Alliance Leukaemia. Addition of sorafenib versus placebo to standard therapy in patients aged 60 years or younger with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (SORAML): a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *The Lancet. Oncology*. 2015;16(16):1691-9.
8. Serve H, Krug U, Wagner R, Sauerland MC, Heinecke A, Brunnberg U, Schaich M, Ottmann O, Duyster J, Wandt H, Fischer T, Giagounidis A, Neubauer A, Reichle A, Aulitzky W, Noppeney R, Blau I, Kunzmann V, Stuhlmann R, Krämer A, Kreuzer KA, Brandts C, Steffen B, Thiede C, Müller-Tidow C, Ehninger G, Berdel WE. Sorafenib in combination with intensive chemotherapy in elderly patients with acute myeloid leukemia: results from a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(25):3110-8.

9. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, Thiede C, Prior TW, Döhner K, Marcucci G, Lo-Coco F, Klisovic RB, Wei A, Sierra J, Sanz MA, Brandwein JM, de Witte T, Niederwieser D, Appelbaum FR, Medeiros BC, Tallman MS, Krauter J, Schlenk RF, Ganser A, Serve H, Ehninger G, Amadori S, Larson RA, Döhner H. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *The New England journal of medicine*. 2017;377(5):454-464.
10. Alvarado Y, Kantarjian HM, Luthra R, Ravandi F, Borthakur G, Garcia-Manero G, Konopleva M, Estrov Z, Andreeff M, Cortes JE. Treatment with FLT3 inhibitor in patients with FLT3-mutated acute myeloid leukemia is associated with development of secondary FLT3-tyrosine kinase domain mutations. *Cancer*. 2014;120(14):2142-9.
11. Cooper TM, Cassar J, Eckroth E, Malvar J, Sposto R, Gaynon P, Chang BH, Gore L, August K, Pollard JA, DuBois SG, Silverman LB, Oesterheld J, Gammon G, Magoon D, Annesley C, Brown PA. A Phase I Study of Quizartinib Combined with Chemotherapy in Relapsed Childhood Leukemia: A Therapeutic Advances in Childhood Leukemia & Lymphoma (TACL) Study. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2016;22(16):4014-22.
12. Cortes JE, Kantarjian H, Foran JM, Ghirdaladze D, Zodelava M, Borthakur G, Gammon G, Trone D, Armstrong RC, James J, Levis M. Phase I study of quizartinib administered daily to patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia irrespective of FMS-like tyrosine kinase 3-internal tandem duplication status. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(29):3681-7.
13. Cortes JE, Perl AE, Dombret H, et al. Final results of a phase 2 open-label, monotherapy efficacy and safety study of quizartinib (AC220) in patients 60 years of age with FLT3 ITD positive or negative relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 2012;120(21):48.
14. Fiedler W, Kayser S, Kebenko M, Janning M, Krauter J, Schittenhelm M, Götze K, Weber D, Göhring G, Teleanu V, Thol F, Heuser M, Döhner K, Ganser A, Döhner H, Schlenk RF. A phase I/II study of sunitinib and intensive chemotherapy in patients over 60 years of age with acute myeloid leukaemia and activating FLT3 mutations. *British journal of haematology*. 2015;169(5):694-700.
15. Fiedler W, Serve H, Döhner H, Schwittay M, Ottmann OG, O'Farrell AM, Bello CL, Allred R, Manning WC, Cherrington JM, Louie SG, Hong W, Brega NM, Massimini G, Scigalla P, Berdel WE, Hossfeld DK. A phase 1 study of SU11248 in the treatment of patients with refractory or resistant acute myeloid leukemia (AML) or not amenable to conventional therapy for the disease. *Blood*. 2005;105(3):986-93.
16. Inaba H, Rubnitz JE, Coustan-Smith E, Li L, Furmanski BD, Mascara GP, Heym KM, Christensen R, Onciu M, Shurtleff SA, Pounds SB, Pui CH, Ribeiro RC, Campana D, Baker SD. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the multikinase inhibitor sorafenib in combination with clofarabine and cytarabine in pediatric relapsed/refractory leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(24):3293-300.
17. Iyer SP, Jethava Y, Karanes C, Eckardt JR, Collins R. Safety study of salvage chemotherapy high-dose ara-C/mitoxantrone (HAM) and type I FLT3-TKI crenolanib in first relapsed/primary refractory AML. *Blood*. 2016;128(22):3983-3983.
18. Knapper S, Burnett AK, Littlewood T, Kell WJ, Agrawal S, Chopra R, Clark R, Levis MJ, Small D. A phase 2 trial of the FLT3 inhibitor lestaurtinib (CEP701) as first-line treatment for older

patients with acute myeloid leukemia not considered fit for intensive chemotherapy. *Blood*. 2006;108(10):3262-70.

19. Levis MJ, Perl AE, Dombret H, et al.. Final Results of a Phase 2 Open-Label, Monotherapy Efficacy and Safety Study of Quizartinib (AC220) in Patients with FLT3-ITD Positive or Negative Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia After Second-Line Chemotherapy or Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Published in: *Blood*. 2012;120(21):673.
20. Macdonald DA, Assouline SE, Brandwein J, Kamel-Reid S, Eisenhauer EA, Couban S, Caplan S, Foo A, Walsh W, Leber B. A phase I/II study of sorafenib in combination with low dose cytarabine in elderly patients with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome from the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group: trial IND.186. *Leukemia & lymphoma*. 2013;54(4):760-6.
21. Pratz KW, Cho E, Levis MJ, Karp JE, Gore SD, McDevitt M, Stine A, Zhao M, Baker SD, Carducci MA, Wright JJ, Rudek MA, Smith BD. A pharmacodynamic study of sorafenib in patients with relapsed and refractory acute leukemias. *Leukemia*. 2010;24(8):1437-44.
22. Ramsingh G, Westervelt P, McBride A, Stockerl-Goldstein K, Vij R, Fiala M, Uy G, Cashen A, Dipersio JF, Abboud CN. Phase I study of cladribine, cytarabine, granulocyte colony stimulating factor (CLAG regimen) and midostaurin and all-trans retinoic acid in relapsed/refractory AML. *International journal of hematology*. 2014;99(3):272-8.
23. Ravandi F, Arana Yi C, Cortes JE, Levis M, Faderl S, Garcia-Manero G, Jabbour E, Konopleva M, O'Brien S, Estrov Z, Borthakur G, Thomas D, Pierce S, Brandt M, Pratz K, Luthra R, Andreeff M, Kantarjian H. Final report of phase II study of sorafenib, cytarabine and idarubicin for initial therapy in younger patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2014;28(7):1543-5.
24. Ravandi F, Cortes JE, Jones D, Faderl S, Garcia-Manero G, Konopleva MY, O'Brien S, Estrov Z, Borthakur G, Thomas D, Pierce SR, Brandt M, Byrd A, Bekele BN, Pratz K, Luthra R, Levis M, Andreeff M, Kantarjian HM. Phase I/II study of combination therapy with sorafenib, idarubicin, and cytarabine in younger patients with acute myeloid leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(11):1856-62.
25. Röllig C, Brandts C, Shaid S, Hentrich M, Krämer A, Junghanß C, Schleyer E, Müller-Tidow C, Berdel WE, Ritter B, Pflüger KH, Kramer M, Haibach M, Ehninger G, Serve H, Krause SW. Survey and analysis of the efficacy and prescription pattern of sorafenib in patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia & lymphoma*. 2012;53(6):1062-7.
26. Stone RM, Fischer T, Paquette R, Schiller G, Schiffer CA, Ehninger G, Cortes J, Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Huntsman-Labed A, Dutreix C, del Corral A, Giles F. Phase IB study of the FLT3 kinase inhibitor midostaurin with chemotherapy in younger newly diagnosed adult patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2012;26(9):2061-8.
27. Walker AR, Wang H, Walsh K, Bhatnagar B, Vasu S, Garzon R, Canning R, Geyer S, Wu YZ, Devine SM, Klisovic R, Blum W, Marcucci G. Midostaurin, bortezomib and MEC in relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Leukemia & lymphoma*. 2016;57(9):2100-8.
28. Zhang W, Konopleva M, Shi YX, McQueen T, Harris D, Ling X, Estrov Z, Quintás-Cardama A, Small D, Cortes J, Andreeff M. Mutant FLT3: a direct target of sorafenib in acute myelogenous leukemia. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(3):184-98.