

RECOMENDACIÓN 7

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 linfática crónica con deleción de 17 p ¿Se debe utilizar ibrutinib en comparación a utilizar fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR)?

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

Población: Personas mayores de 15 años con leucemia linfática crónica con deleción de 17 p.

Intervención: Ibrutinib.

Comparación: Fludarabina, ciclofosfamida y rituximab.

Desenlace (outcome): Mortalidad, calidad de vida, progresión, efectos adversos severos.

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.¹

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.

¹ 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

No se identificaron revisiones sistemáticas que respondan la pregunta de interés. Se expandió la búsqueda a través de síntesis amplia, guías clínicas y citación cruzada, identificando solo 1 estudio primarios parcialmente relevante a la pregunta, correspondiente a un ensayo aleatorizado-

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

Revisión Sistemática	0
Estudios primarios	1 ensayo aleatorizado [1]

Estimador del efecto

Un ensayo comparó ibrutinib contra rituximab (en dosis similar a la utilizada en el esquema FCR, pero sin coadministración con fludarabina y ciclofosfamida). Se decidió utilizar la evidencia proveniente de este ensayo como evidencia indirecta para la construcción de tabla de resumen de resultados.

Metanálisis

Mortalidad



Sobrevida libre de progresión



Efectos adversos serios

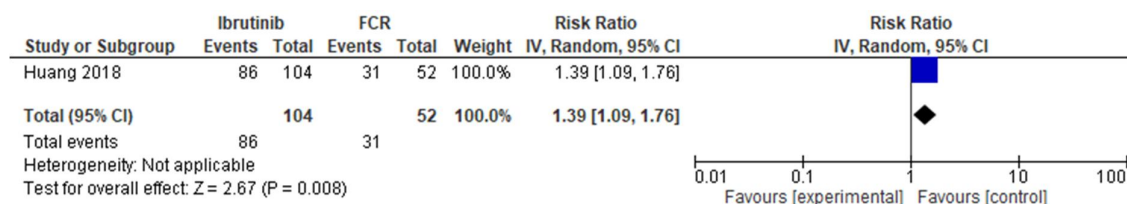





Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

IBRUTINIB COMPARADO CON FLUDARABINA, CICLOFOSFAMIDA Y RITUXIMAB PARA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA						
Pacientes	Personas mayores de 15 años con leucemia linfática crónica con delección de 17 p.					
Intervención	Ibrutinib					
Comparación	Fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR)					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%) -- Estudios/ pacientes	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		FCR	Ibrutinib	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 0,47 (0,28 a 0,76) -- 1 ensayo/ 160 pacientes [1]	426 por 1000	200 por 1000	Diferencia: 226 menos (102 a 307 menos)	 Baja	Ibrutinib comparado con fludarabina, ciclofosfamida y rituximab 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 por el estudio primario.				--	--
Sobrevida libre de progresión	RR 0,35 (0,24 a 0,51) -- 1 ensayo/ 160 pacientes [1]	704 por 1000	246 por 1000	Diferencia: 458 menos (345 a 535 menos)	 Muy baja	Ibrutinib comparado con fludarabina, ciclofosfamida y rituximab podría disminuir la progresión. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Efectos adversos severos**	RR 1,39 (1,09 a 1,76) -- 1 ensayo/ 156 pacientes [1]	596 por 1000	829 por 1000	Diferencia: 233 más (54 a 453 más)	 Baja	Ibrutinib comparado con fludarabina, ciclofosfamida y rituximab podría aumentar los efectos adversos, pero la certeza de la evidencia es baja.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.
 RR: Riesgo relativo.
 GRADE: Grados de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.
 * El **riesgo CON FCR** está basado en el riesgo del grupo control en los estudios. El **riesgo CON ibrutinib** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).
 **Efectos adversos severos grado 3 o 4, principalmente diarrea, vómitos, infecciones.
¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que el ensayo no fue ciego.
² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por indirecto, ya que es un desenlace sustituto.
³ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por indirecto, ya que compara ibrutinib contra rituximab y no contra FCR.
Fecha de elaboración de la tabla: Octubre, 2018.

Referencias

1. Huang X, Qiu L, Jin J, Zhou D, Chen X, Hou M, Hu J, Hu Y, Ke X, Li J, Liang Y, Liu T, Lv Y, Ren H, Sun A, Wang J, Zhao C, Salman M, Sun S, Howes A, Wang J, Wu P, Li J. Ibrutinib versus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a randomized, open-label phase 3 study. *Cancer medicine*. 2018;7(4):1043-1055.
2. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, Coutre S, Tam CS, Mulligan SP, Jaeger U, Devereux S, Barr PM, Furman RR, Kipps TJ, Cymbalista F, Pocock C, Thornton P, Caligaris-Cappio F, Robak T, Delgado J, Schuster SJ, Montillo M, Schuh A, de Vos S, Gill D, Bloor A, Dearden C, Moreno C, Jones JJ, Chu AD, Fardis M, McGreivy J, Clow F, James DF, Hillmen P, RESONATE Investigators. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *The New England journal of medicine*. 2014;371(3):213-23
3. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Bairey O, Hillmen P, Bartlett NL, Li J, Simpson D, Grosicki S, Devereux S, McCarthy H, Coutre S, Quach H, Gaidano G, Maslyak Z, Stevens DA, Janssens A, Offner F, Mayer J, O'Dwyer M, Hellmann A, Schuh A, Siddiqi T, Polliack A, Tam CS, Suri D, Cheng M, Clow F, Styles L, James DF, Kipps TJ, RESONATE-2 Investigators. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *The New England journal of medicine*. 2015;373(25):2425-37.
4. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S, Pristupa A, Janssens A, Mayer J, Bartlett NL, Dilhuydy MS, Pylypenko H, Loscertales J, Avigdor A, Rule S, Villa D, Samoilova O, Panagiotidis P, Goy A, Mato A, Pavlovsky MA, Karlsson C, Mahler M, Salman M, Sun S, Phelps C, Balasubramanian S, Howes A, Hallek M, HELIOS investigators. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *The Lancet. Oncology*. 2016;17(2):200-211.