

RECOMENDACIÓN 4

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 “unfit” ¿Se debe utilizar rituximab-clorambucil en comparación a clorambucil?

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

Población: Personas mayores de 15 años con leucemia linfática crónica “unfit”.

Intervención: Rituximab-clorambucil.

Comparación: Clorambucil.

Desenlace (outcome): Mortalidad, calidad de vida, 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.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

Se identificaron 3 revisiones sistemáticas que incluyen 1 estudio primario, que corresponde a un ensayo aleatorizado. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”², en el siguiente enlace: [Adición de rituximab a clorambucilo para pacientes unfit con leucemia linfática crónica](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

Revisión Sistemática	3 [1-3]
Estudios primarios	1 [4]

Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, observándose que ninguna revisión sistemática presentó los datos suficientes para construir la tabla de resultados, por lo que se decidió extraer directamente desde el estudio primario [4].

Metanálisis

Mortalidad



Infecciones severas



² **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.

Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

RITUXIMAB-CLORAMBUCIL COMPARADO CON CLORAMBUCIL PARA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA.						
Pacientes	Personas mayores de 15 años con leucemia linfática crónica "unfit".					
Intervención	Rituximab-clorambucil.					
Comparación	Clorambucil.					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%) -- Estudios/ pacientes	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		Clorambucil	Rituximab + clorambucil	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 0,57 (0,40 a 0,81) -- 1 ensayo/ 341 pacientes [1]	353 por 1000	201 por 1000	Diferencia: 152 menos (67 a 212 menos)	⊕⊕⊕ ¹ Moderada	Rituximab con clorambucil comparado con clorambucil probablemente disminuye la mortalidad.
Calidad de vida	El desenlace calidad de vida no fue reportado. Se intentó analizar sobrevida libre de progresión, como un sustituto de este desenlace, pero el estudio no presentó datos suficientes.				--	--
Efectos adversos serios**	RR 1,11 (0,90 a 1,38) - 1 ensayo/ 341 pacientes [1]	500 por 1000	555 por 1000	Diferencia: 55 más (50 menos a 190 más)	⊕⊕⊖ ² Baja	Rituximab con clorambucil comparado con clorambucil solo podría aumentar el riesgo de efectos adversos serios.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.
 RR: Riesgo relativo.
 GRADE: Grados de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.
 * El **riesgo CON clorambucil** está basado en el riesgo del grupo control en los estudios. El **riesgo CON rituximab + clorambucil** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).
 **Efectos adversos serios grado 3 o superior, principalmente 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 imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza conlleva una decisión diferente.
Fecha de elaboración de la tabla: Octubre, 2018.

Referencias

1. Ladyzynski P., Molik M., Foltynski P.. A network meta-analysis of progression free survival and overall survival in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Treatment Reviews*. 2015;41(2):77-93.
2. Städler N, Shang A, Bosch F, Briggs A, Goede V, Berthier A, Renaudin C, Leblond V. A Systematic Review and Network Meta-Analysis to Evaluate the Comparative Efficacy of Interventions for Unfit Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Advances in therapy*. 2016;33(10):1814-1830.
3. Xu Y, Fahrbach K, Dorman E, Baculea S, Côté S, Sanden SV, Diels J. Front-line treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and network meta-analysis. *Journal of comparative effectiveness research*. 2018;7(5):421-441.
4. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, Chagorova T, de la Serna J, Dilhuydy MS, Illmer T, Opat S, Owen CJ, Samoylova O, Kreuzer KA, Stilgenbauer S, Döhner H, Langerak AW, Ritgen M, Kneba M, Asikanius E, Humphrey K, Wenger M, Hallek M. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *The New England journal of medicine*. 2014;370(12):1101-10.