Centro UC Evidencia

Epistemonikos

Ministerio de Salud
Gobierno de Chile

RECOMENDACIÓN 1

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 sin deleción de 17 p ¿Se debe utilizar fludarabina, ciclofosfamida y rituximab en comparación a fludarabina con ciclofosfamida?

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

Población: Personas mayores de 15 años con leucemia linfática crónica sin deleción de 17 p.
Intervención: Fludarabina, ciclofosfamida y rituximab.
Comparación: Fludarabina con ciclofosfamida.
Desenlace (outcome): Mortalidad, calidad de vida, efectos adversos serios (Grado 3 o 4)

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; PsyclNFO; 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 10 revisiones sistemáticas que incluyen 6 estudios primarios, de los cuales 2 corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver "*Matriz de evidencia*"[2], en el siguiente enlace: Adición de rituximab a fludarabina y ciclofosfamida para leucemia linfática crónica.

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

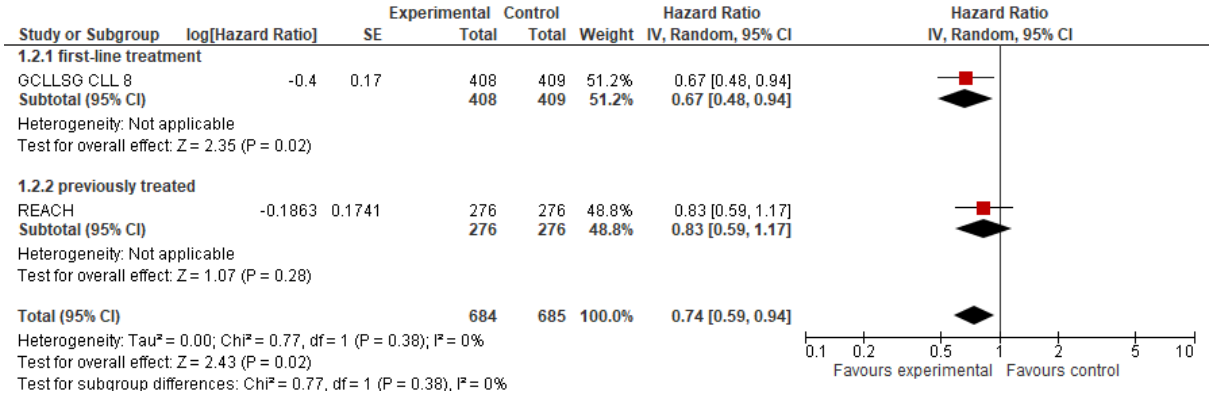
Revisión Sistemática	10 [1-10]
Estudios primarios	2 [11-12] ensayos aleatorizados, 4 [13-16] observacionales

Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, identificándose una revisión sistemática [1] que incluye todos los ensayos aleatorizados relevantes [11-12], por lo que se decidió reutilizar sus metanálisis para construir la tabla resumen de resultados. Además, la incorporación de estudios observacionales no aumentaba la certeza ni entregaba información adicional. Se decidió considerar tratamiento de leucemia linfoide crónica de primera línea y previamente tratado, ya que no fue especificado en la pregunta y el análisis por subgrupo no evidencia diferencias importantes entre ambos.

Metanálisis

Mortalidad



[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.

Efectos adversos serios

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI
1.28.1 First-line treatment						
GCLLSG CLL 8	309	404	249	396	50.0%	1.22 [1.11, 1.33]
Subtotal (95% CI)		**404**		**396**	**50.0%**	**1.22 [1.11, 1.33]**
Total events	309		249			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 4.13 (P < 0.0001)						
1.28.2 Previously treated						
REACH	219	274	200	272	50.0%	1.09 [0.99, 1.19]
Subtotal (95% CI)		**274**		**272**	**50.0%**	**1.09 [0.99, 1.19]**
Total events	219		200			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.76 (P = 0.08)						
Total (95% CI)		**678**		**668**	**100.0%**	**1.15 [1.03, 1.28]**
Total events	528		449			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.82, df = 1 (P = 0.09); I² = 64%
Test for overall effect: Z = 2.48 (P = 0.01)
Test for subgroup differences: Chi² = 2.82, df = 1 (P = 0.09), I² = 64.5%

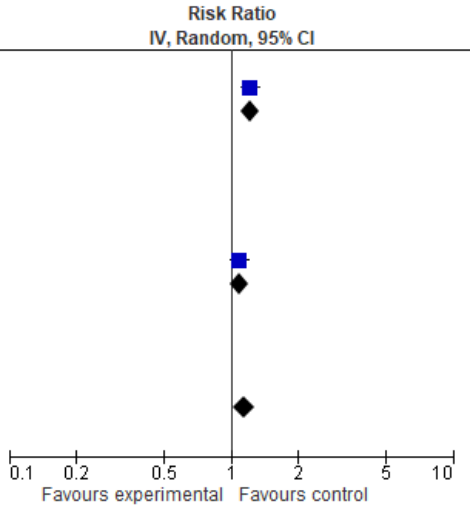


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

FLUDARABINA, CICLOFOSFAMIDA Y RITUXIMAB COMPARADO CON FLUDARABINA CON CICLOFOSFAMIDA PARA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA.						
Pacientes	Personas mayores de 15 años con leucemia linfática crónica sin deleción de 17 p.					
Intervención	Fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR).					
Comparación	Fludarabina con ciclofosfamida (FC).					
Desenlaces	**Efecto relativo (IC 95%) -- Estudios/ pacientes**	**Efecto absoluto estimado***			**Certeza de la evidencia (GRADE)**	**Mensajes clave en términos sencillos**
		FC	**FCR**	**Diferencia (IC 95%)**		
Mortalidad	HR 0,74 (0,59 a 0,94) -- 2 ensayos/ 1369 pacientes [11-12]	210 por 1000	160 por 1000	Diferencia: 50 menos (11 a 80 menos)	⊕⊕⊕◯[1,2] Moderado	Agregar rituximab a esquema de fludarabina y ciclofosfamida probablemente disminuye la mortalidad en leucemia linfática crónica.
Calidad de vida	El desenlace calidad de vida no fue medido o reportado por los estudios.				--	--
Efectos adversos serios (Grado 3 o 4)**	RR 1,15 (1,03 a 1,28) -- 2 ensayos/ 1346 pacientes [11-12]	672 por 1000	773 por 1000	Diferencia: 101 más (20 a 188 más)	⊕⊕⊕◯[1,2,3] Moderado	Agregar rituximab a esquema de fludarabina y ciclofosfamida probablemente aumenta el riesgo de efectos adversos serios en leucemia linfática crónica.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.
RR: Riesgo relativo.
GRADE: Grados de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.
* El **riesgo CON FC** está basado en el riesgo del grupo control en el estudio con más peso [10]. El **riesgo CON FCR** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).
**Principalmente infecciones.
[1] Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia ya que un ensayo no fue ciego [11] y el otro ensayo no estaba clara la secuencia de aleatorización ni ocultamiento de ésta [12].
[2] Se decidió no disminuir certeza de evidencia por inconsistencia (I2 de 64%), ya que la inconsistencia está explicada por diferencias en la magnitud del efecto en cada grupo.
[3] Se decidió no disminuir certeza de evidencia por indirecto pese a ser una población más amplia que la solicitada (leucemia linfática crónica), ya que es esperable que el estimador relativo sea similar y la importancia de la población específica (sin deleción de 17p) implique una diferencia en términos de riesgo basal.
Fecha de elaboración de la tabla: Octubre, 2018.

Referencias

1. Bauer K, Rancea M, Roloff V, Elter T, Hallek M, Engert A, Skoetz N. Rituximab, ofatumumab and other monoclonal anti-CD20 antibodies for chronic lymphocytic leukaemia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012;11(4):CD008079.
2. Cheng MM, Goulart B, Veenstra DL, Blough DK, Devine EB. A network meta-analysis of therapies for previously untreated chronic lymphocytic leukemia. Cancer treatment reviews. 2012;38(8):1004-11.
3. Cramer P, Isfort S, Bahlo J, Stilgenbauer S, Döhner H, Bergmann M, Stauch M, Kneba M, Lange E, Langerbeins P, Pflug N, Kovacs G, Goede V, Fink AM, Elter T, Fischer K, Wendtner CM, Hallek M, Eichhorst B. Outcome of advanced chronic lymphocytic leukemia following different first-line and relapse therapies: a meta-analysis of five prospective trials by the German CLL Study Group (GCLLSG). Haematologica. 2015;100(11):1451-9.
4. Falchi L, Ferrajoli A, Jacobs I, Nava-Parada P. An Evidence-based Review of Anti-CD20 Antibody-containing Regimens for the Treatment of Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Diffuse Large B-cell Lymphoma, or Follicular Lymphoma. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. 2018;18(8):508-518.e14.
5. 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.
6. Lepretre S, Jäger U, Janssens A, Leblond V, Nikitin E, Robak T, Wendtner CM. The value of rituximab for the treatment of fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and qualitative analysis of the literature. Leukemia & lymphoma. 2012;53(5):820-9.
7. Messori A., Fadda V., Maratea D., Trippoli S.. First-line treatments for chronic lymphocytic leukaemia: interpreting efficacy data by network meta-analysis. Annals of Hematology. 2015;94.
8. Nunes AA, da Silva AS, Souza KM, Koury CDNS, de Mello LM. Rituximab, fludarabine, and cyclophosphamide versus fludarabine and cyclophosphamide for treatment of chronic lymphocytic leukemia: A systematic review with meta-analysis. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2015;94((Nunes A.A., altacilio@fmrp.usp.br; da Silva A.S.; Koury C.D.N.S.; de Mello L.M.) Department of Social Medicine, Ribeirao Preto Medical School, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil):261-9.
9. Terasawa T, Trikalinos NA, Djulbegovic B, Trikalinos TA. Comparative efficacy of first-line therapies for advanced-stage chronic lymphocytic leukemia: a multiple-treatment meta-analysis. Cancer treatment reviews. 2013;39(4):340-9.
10. 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.
11. GCLLSG CLL 8. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, Hensel M, Hopfinger G, Hess G, von Grünhagen U, Bergmann M, Catalano J, Zinzani PL, Caligaris-Cappio F, Seymour JF, Berrebi A, Jäger U, Cazin B, Trneny M, Westermann A, Wendtner CM, Eichhorst BF, Staib P, Bühler A, Winkler D, Zenz T, Böttcher S, Ritgen M, Mendila M, Kneba M, Döhner H, Stilgenbauer S, International Group of Investigators, German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in

patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2010;376(9747):1164-74.

12. REACH trial. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céligny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, Afanasiev BV, Larratt L, Geisler CH, Montillo M, Zyuzgin I, Ganly PS, Dartigeas C, Rosta A, Maurer J, Mendila M, Saville MW, Valente N, Wenger MK, Moiseev SI. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(10):1756-65.
13. Badoux XC, Keating MJ, Wang X, O'Brien SM, Ferrajoli A, Faderl S, Burger J, Koller C, Lerner S, Kantarjian H, Wierda WG. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. Blood. 2011;117(11):3016-24.
14. Schulz H, Klein SK, Rehwald U, Reiser M, Hinke A, Knauf WU, Aulitzky WE, Hensel M, Herold M, Huhn D, Hallek M, Diehl V, Engert A, German CLL Study Group. Phase 2 study of a combined immunochemotherapy using rituximab and fludarabine in patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2002;100(9):3115-20.
15. Wierda W, O'Brien S, Wen S, Faderl S, Garcia-Manero G, Thomas D, Do KA, Cortes J, Koller C, Beran M, Ferrajoli A, Giles F, Lerner S, Albitar M, Kantarjian H, Keating M. Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(18):4070-8.
16. Wierda W, O'brien S, Faderl S, Ferrajoli A, Wang X, Do KA, Garcia-Manero G, Thomas D, Cortes J, Ravandi-Kashani F, Giles F, Lerner S, Kantarjian H, Keating M. A retrospective comparison of three sequential groups of patients with Recurrent/Refractory chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine-based regimens. Cancer. 2006;106(2):337-45.