

Effect and safety of meropenem-vaborbactam versus best-available therapy in patients with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: the TANGO II randomized controlled trial. Wunderink RG et al. Infect Dis Ther 2018; 7: 439-55.

Victoria Lobo, Kaya Stephanie Haener, Alberto Belenguer, Rubén Martín, Ainoa González, Miguel Ángel García 28-ABRIL y 18-MAYO-2023

A. ¿Son válidos los resultados del ensayo clínico?

### Preguntas de eliminación

1. **¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?.....SÍ**

*Una pregunta debe definirse en términos de:*

- *La población de estudio.*
- *La intervención realizada.*
- *Los resultados considerados.*

*P: pacientes HOSPITALIZADOS con infección (grave que precisa terapia iv) confirmada o sospechada (presencia de cultivo o test molecular positivo en los últimos 90 días) por CRE (Enterobacterias R a carbapenemes) que precisan  $\geq 7$  días de tratamiento antibiótico (AB) a juicio del investigador. La R a carbapenems se identificó de acuerdo con los criterios CLSI y EUCAST. Si las muestras clínicas microbiológicas no estuvieron disponibles o fueron negativas, se enviaron muestras de vigilancia (screening) en el momento basal. 3 escenarios posibles de elegibilidad:*

*\* Los **pacientes con infección por CRE confirmada** fueron elegibles si el patógeno inicial no fue susceptible a la terapia AB que llevaba en ese momento o si no llevaba tratamiento AB.*

*\* Los pacientes fueron elegibles **si habían recibido  $\leq 24$  horas de tratamiento antes de la inclusión o si tenían deterioro clínico o fallo a la hora de lograr mejoría tras  $\geq 48$  horas de tratamiento.***

*\* También se consideraron elegibles los pacientes con **infección sospechada por CRE que recibieron  $\leq 24$  horas de tratamiento empírico dirigido a Gram negativos antes de la inclusión.***

*Criterios inclusión:*

- $\geq 18$  años
- con ITU complicada / pielonefritis aguda (PNA), neumonía nosocomial (NN) o asociada a VM (NAVM), bacteriemia o infección intraabdominal complicada (IIAc).
- Se consideraron elegibles los pacientes inmunocomprometidos: leucemia o linfoma no en remisión, trasplante de órgano sólido o de stem cells, neutropenia o medicación inmunosupresora  $\geq 2$  semanas (que incluye dosis altas de corticoides sistémicos).

*Criterios de exclusión:*

- historia de hipersensibilidad significativa a betalactámicos;

- infección confirmada por CRE productoras de NDM, VIM, IMP u OXA (betalactamasas de clases B o D) por laboratorios locales de Microbiología; el objetivo principal del estudio son los BGN productores de KPC;
- score APACHE-II > 30;
- enfermedad con amenaza vital.
- Pacientes en diálisis previa sí se incluyeron en el estudio, pero se excluyeron los que se sometieron en el estudio a terapia de reemplazo renal continua.
- Disfunciones significativas hepáticas, hematológicas e inmunológicas también eran criterios de exclusión.
- Conocida o sospechada endocarditis, meningitis, infección intraabdominal u osteomielitis (en el caso de bacteriemia).

I: meropenem/vaborbactam (M/B) (2 g/2 g) iv en infusión iv de 3 horas cada 8 horas en monoterapia (con ajuste de dosis si aclaramiento de creatinina < 50 ml/min) durante 7-14 días, versus la mejor terapia disponible (MTD) elegida por el investigador, que incluyó en monoterapia o en combinación: polimixinas (colistina), carbapenems, aminoglucósidos, tigeciclina; o monoterapia con ceftazidima/avibactam (C/A). **La MTD se confirmó por investigadores no cegados** en relación a estándares de tratamiento, características del paciente, tratamientos previos, tipo de infección, microorganismos con CMI correspondiente (ES DECIR, la elección de la MTD se hizo por el investigador antes de la aleatorización para minimizar el sesgo de selección potencial). Se permitieron cambios en el fármaco de estudio dentro de las primeras 72 horas según los resultados de las pruebas de sensibilidad. El uso de aminoglucósido en combinación más allá de 72 horas en gérmenes susceptibles a M/V o C/A se consideró fallo del tratamiento.

O: Resultados primarios:

- Proporción de pacientes con curación clínica al final del tratamiento (EOT) y en el momento de la comprobación de si ha habido curación (test of cure, TOC; 7 +/- 2 días tras EOT). Curación clínica: resolución completa de síntomas y signos de la infección inicial (index) de tal manera que no se justificaba un tratamiento AB posterior o una intervención quirúrgica en el caso de IIAC.
- Proporción de pacientes con curación microbiológica en esos 2 momentos, EOT y TOC. Cura microbiológica: erradicación microbiológica presunta o supuesta (cura clínica en ausencia de muestras de cultivo repetidas) en los momentos EOT y TOC.
- Población por intención de tratar modificada con confirmación microbiológica (m-MITT), que habían recibido al menos 1 dosis del fármaco en estudio;
- Población con CRE confirmada microbiológicamente con análisis por intención de tratar modificado (mCRE-MITT).

END POINTS PRIMARIOS DE EFICACIA en cada infección (todos ellos en población mCRE-MITT):

- Éxito global (end point compuesto de curación clínica + **erradicación microbiológica**) en el momento TOC en el subgrupo UTIc/PNA;

**- Mortalidad por todas las causas en el día 28 en los grupos NN-NAVM y bacteriemia;**

**- Proporción de pacientes con curación clínica en el momento TOC en el subgrupo de IIAC.**

**END POINTS SECUNDARIOS:**

- Mortalidad por todas las causas en el día 28 en la población mCRE-MITT

- Proporción de sujetos con resultado clínico de curación en TOC (en NN, NAVM y bacteriemia)

- Proporción de sujetos con resultado clínico de curación en TOC, con uso de aminoglucósidos durante > 72 horas en sujetos con un patógeno susceptible a M/V con fracaso terapéutico (NN, NAVM y bacteriemia)

- Mortalidad por todas las causas en la población m-MITT

- Mortalidad por todas las causas en la población MCRE-MITT en infecciones ITUc/PNA

- y otros: resultados por patógeno de cada infección; tasas de recaída o recurrencia de las distintas infecciones; proporción de pacientes con resultado micro de erradicación en pacientes con bacteriemia, ITUc y PNA.

**OTROS:EVENTOS DE SEGURIDAD: (análisis MITT)**

- Se describen eventos adversos que surgen con el tratamiento y parámetros de laboratorio.

- Se categoriza función renal según la escala RIFLE.

- Estado clínico (signos vitales y exploración física) se realizó en la valoración basal y los días 3, 7, EOT, TOC y en seguimiento tardío.

*Estudio prospectivo fase 3, descriptivo, no se realizó ningún cálculo formal de tamaño muestral. Pero se realizaron inferencias ad-hoc para resultados seleccionados.*

**2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?.....SÍ**

- ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?

*Los pacientes se aleatorizaron en una ratio 2:1 a M/B o MTD con un código de aleatorización central generado por ordenador, y un sistema de voz interactivo y de respuesta web. La aleatorización se estratificó de acuerdo al tipo de infección (ITUc/PNA, NN, NAVM, IIAC y bacteriemia) y la región del mundo (América del Norte, Europa, Asia cercana al océano Pacífico y resto del mundo).*

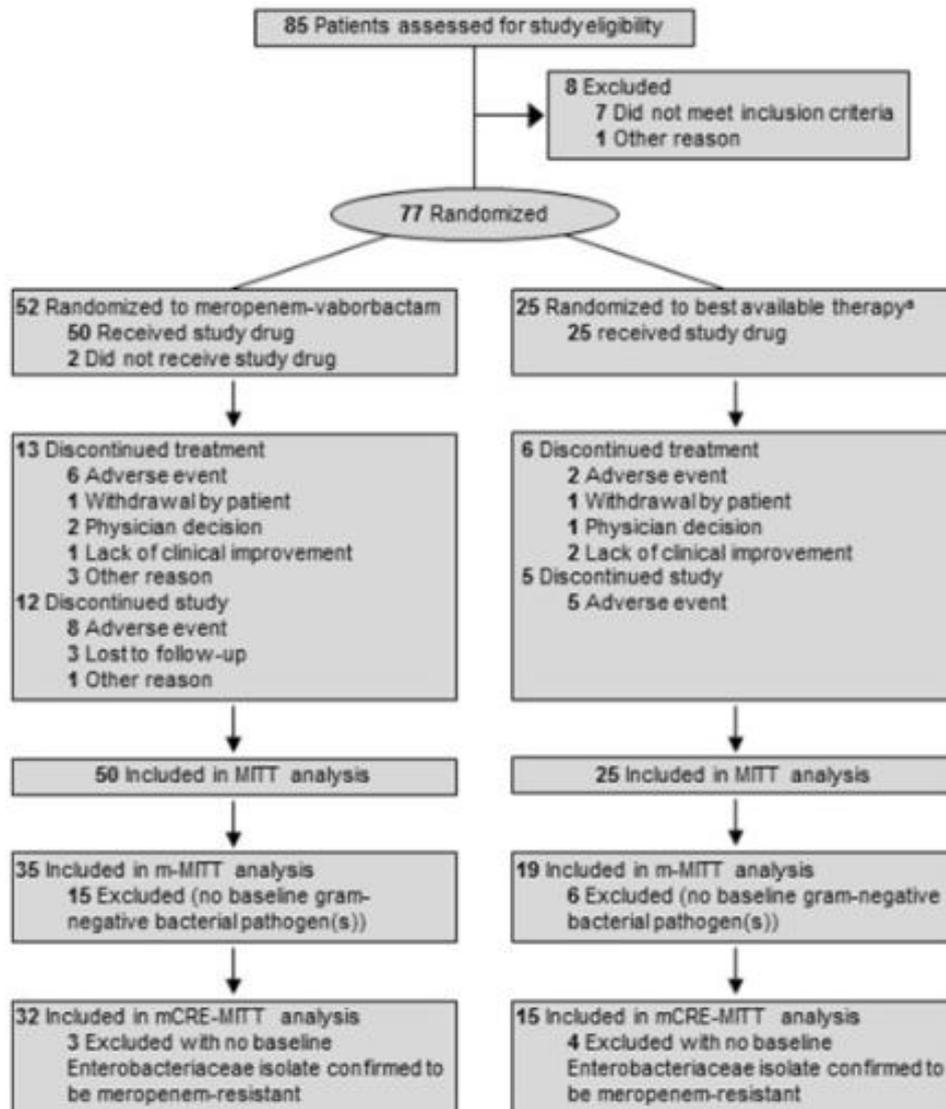
**3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?.....SÍ**

- ¿El seguimiento fue completo?

- ¿Se interrumpió precozmente el estudio?

- ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?

Figura 1. Flow-chart que muestra el flujo de pacientes desde la valoración inicial, aleatorización y pérdidas en cada paso. 77 se aleatorizaron inicialmente (52 en rama M/V y 25 en MTD, aunque finalmente recibieron al menos una dosis del AB 50 y 25. En esa gráfica describe de forma detallada los motivos de interrupción del tratamiento y de finalización del estudio, aunque acaba considerando los enfermos aleatorizados y que recibieron al menos 1 dosis de AB (MITT), por lo que parece no tener pérdidas.



De los 75 que se incluyen en el MITT, 54 (35 M/V y 19 MTD) tuvieron un patógeno Gram negativo aislado, y de ellos 47 (32 M/V y 15 MTD) tuvieron una infección por CRE confirmada microbiológicamente (población mCRE-MITT) (los restantes aislamientos debieran considerarlos colonizaciones, o no responsables del cuadro infeccioso actual).

Presencia de un comité que monitorizó datos de seguridad y eventos adversos graves de forma continua.

*Hace análisis por intención de tratar modificado (MITT): incluye a todos los pacientes que reciben al menos 1 dosis del fármaco en estudio.*

*Las pérdidas en un estudio tan pequeño son numéricamente importantes. Podría plantearse una repetición del estudio, intentando reducir las pérdidas.*

#### Preguntas de detalle

**4. ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio?.....NO**

El estudio se describe como OPEN-LABEL. Los investigadores principales y los trabajadores de plantilla (staff, los que atendían a los enfermos) no eran ciegos al tratamiento asignado. Pero se describe el cegamiento o enmascaramiento del investigador local que realizó la valoración del resultado. También se creó un comité de adjudicación ciego para decidir en desacuerdos en las evaluaciones del resultado por investigadores ciegos y no ciegos.

**5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?.....Sí**

- *En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.*

Tabla 1. pacientes jóvenes (media 62,5, DE 13,7 años), con sólo 21,3%  $\geq$  75 años. Mayoritariamente de raza blanca (85,1%) y de Europa (57,4%), en el límite del sobrepeso (IMC 27,2). las infecciones fueron, por orden, 28 bacteriemias (46,8%), 34 ITUc/PNA (34%) con pocas 8 NN/NAVM (10,6%) y 7 bacteriemias (8,5%).

El porcentaje de CRE confirmadas en el momento de la inclusión en el estudio fue de 78,7%, con una diferencia significativamente mayor en el grupo MDT (93,3%) que en el grupo M/V (71,9) -el tratamiento con M/V debería ser más activo en pacientes con infección por CRE confirmada, con lo que se encontraría beneficio del tratamiento con M/V pese a que esa distribución de pacientes es desfavorable-.

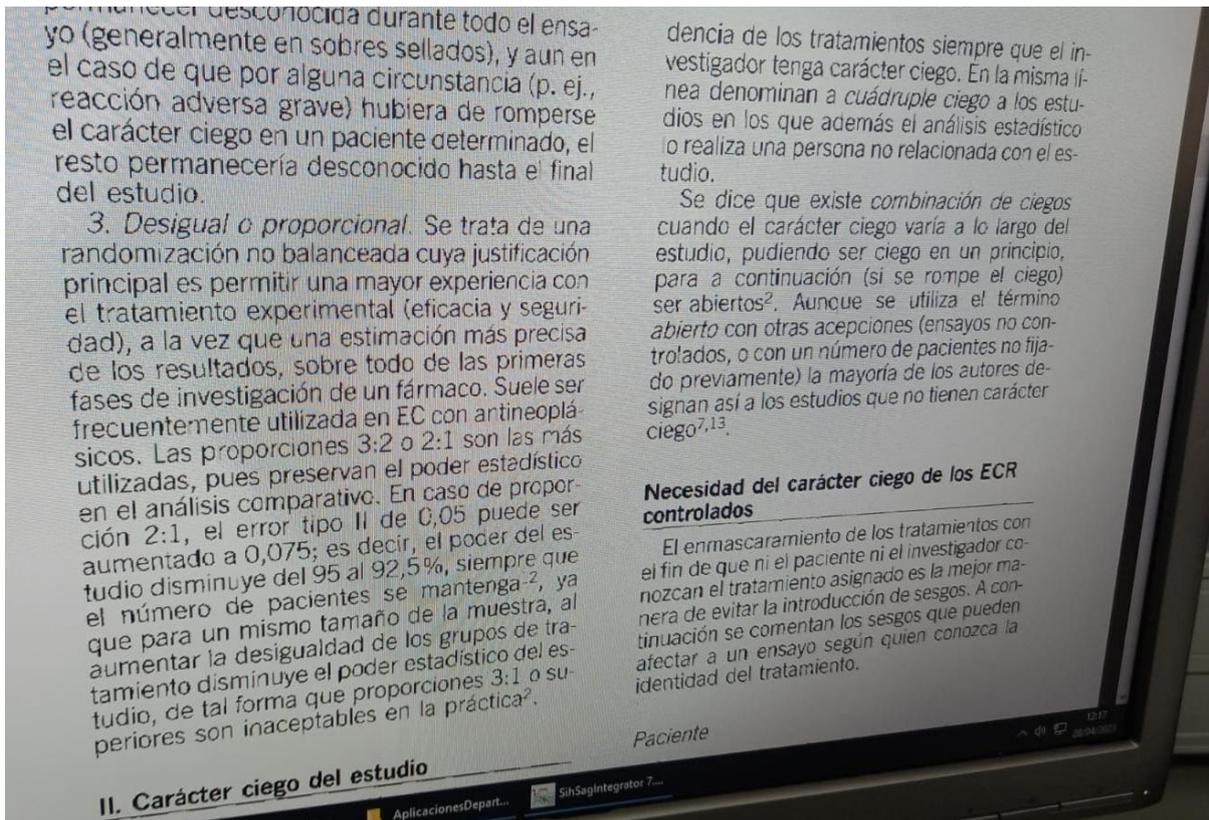
El porcentaje de pacientes con fallo AB previo (dato a priori de peor pronóstico) es mayor en el grupo M/V (10/50) que en el MDT (0/25). Por el contrario, el porcentaje de pacientes inmunocomprometidos, que es otro dato de mal pronóstico, es menor en el grupo M/V (34 vs 53%), lo que puede favorecer su mejor evolución.

El índice de Charlson fue alto ( $\geq$ 5) en el 73,3% 42,7% tuvieron un SIRS, y 32% tuvo una situación de inmunodepresión previa. Las cifras de CMI para Klebsiella (el germen más frecuente) son superponibles entre ambos grupos.

La distribución por sexos (56,3% de mujeres en el grupo M/V y 33,3% en el grupo MDT), el porcentaje de casos provenientes de Norte América (21,9% vs 46,7%) y los pacientes con mejor aclaramiento de creatinina ( $\geq$  50 ml/min; 75 vs 60%) son diferentes en los 2 grupos, la aleatorización no consigue equilibrar más la distribución

entre ambos grupos porque la N es pequeña, aunque desconocemos el efecto que esa diferencia en la distribución puede tener en los resultados finales.

Se discute sobre el aspecto de que la aleatorización de los pacientes en una ratio 2:1 influya en una distribución de los pacientes no plenamente al azar. La probabilidad de entrada del paciente en un grupo de tratamiento es el doble que en el otro, pero al final la distribución de los factores de riesgo que influyen en el resultado medido debería ser similar en ambos grupos. Una captura de pantalla de un artículo:



**6. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?.....NO SÉ**

El estudio no aporte suficiente información en ese sentido, pero existe la posibilidad de que a los pacientes aleatorizados al tratamiento cuya eficacia queremos demostrar (M/V), y que reconocemos porque el estudio no está enmascarado, los tratemos de forma diferencial (valoraciones médicas, manejo médico al margen de la intervención con AB, pruebas diagnósticas, etc).

B. ¿Cuáles son los resultados?

7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento? ¿Qué resultados se midieron?

8. ¿Cuál es la precisión de este efecto? ¿Cuáles son sus intervalos de confianza?

Para los análisis de los endpoints se valoraron análisis agregados de proporciones en cada grupo, y se aportaron diferencias de proporciones. Diferencias en curación clínica en los momentos EOT y TOC, y mortalidad a los 28 días, y análisis exploratorios de endpoints combinados, se evaluaron con el test de igualdad de Wald. Multicéntrico (27 hospitales), multinacional (8 países: Argentina, Brasil, Colombia, Grecia, Israel, Italia, Reino Unido y EEUU) con prevalencia conocida de CRE productoras de KPC. Inclusión entre noviembre 2014 y junio 2017. Alta concordancia entre valoración ciega y no ciega del resultado

La curación clínica es mayor en los 2 momentos, EOT y TOC, en el grupo M/V. NNT 3 (con estimación por intervalo de confianza de hasta 22-30)

Mortalidad por todas las causas a 28 días también menor en grupo M/V, aunque la diferencia no llega a ser estadísticamente significativa. 1/5 muertes en el grupo M/V tiene relación con sepsis/shock séptico, y 4/5 lo son en el grupo MTD.

Tabla 2. resultados de eficacia en ambos grupos M/V y MTD

<b>mCRE-MITT</b>	<b>M/V (32)</b>	<b>MTD (15)</b>	<b>RAR Diferencia (IC95%)</b>	<b>p</b>	<b>NNT</b>
Curación clínica en EOT	21 (65,6)	5 (33,3)	32,3(3,3-61,3)	0,03	3 (2 a 30)
Curación clínica en TOC	19 (59,4)	4 (26,7)	32,7 (4,6 - 60,8)	0,02	3 (2 a 22)
Curación microbiológica en EOT	21 (65,6)	6 (40)	25,6 (-4,1 a 55,4)	0,09	4 (2 a -24)
Curación microbiológica en TOC	17 (53,1)	5 (33,3)	19,8 (-9,7 a 49,3)	0,19	8 (2 a -6)
Mortalidad a 28 días	5 (15,6)	5 (33,3)	-17,7 (-44,7 a 9,3)	0,20	6 (2 a -11)
<b>Análisis de sensibilidad , excluyendo pacientes con fallo AB previo</b>	<b>M/V (23)</b>	<b>MTD (15)</b>	<b>Diferencia (IC95%)</b>	<b>p</b>	<b>NNT</b>
Curación clínica en TOC	16 (69,6)	4 (26,7)	42,9 (13,7 a 72,1)	0,004	2 (1 a 7)
Mortalidad de todas causas a 28 días	1 (4,3)	5 (33,3)	-29 (-54,3 a -3,7)	0,02	3 (2 a 27)

Se describe reducción no significativa de mortalidad (“fueron numéricamente menores”) en el grupo NN/NAVM, bacteriemias e ITUc/PNA.

*La mayor proporción de sujetos con datos ausentes o incompletos en la visita TOC en el grupo M/V en comparación con el grupo MTD hace que los resultados en el grupo ITUc/PNA sean difíciles de interpretar.*

*Análisis de subgrupos: tasas de curación más altas en el grupo M/V en sujetos  $\geq 65$  y  $\geq 75$  años, Charlson  $\geq 5$ , con insuficiencia renal basal (aclaramiento de creatinina  $\leq 50$  ml/min), y SIRS basal; pero el bajo número de pacientes de cada grupo dificulta la interpretación de esos datos.*

*En el grupo M/V se observa menor número de eventos adversos graves (14 vs 28%) y valores de laboratorio que indican menor nefrotoxicidad (quizá porque en parte de pacientes del grupo MDT se usaron aminoglucósidos en combinación).*

C. ¿Pueden ayudarnos estos resultados?

**9. ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?.....NO**

- ¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?

*Incluye pacientes con cierto grado de inmunosupresión (leucemia o linfoma no en remisión, trasplante órgano sólido o hematopoyético, etc). Pero, como en tantos otros estudios de tratamiento antibiótico, excluye a los enfermos más graves: con fallos orgánicos graves y con APACHE-II elevado. Se tiene dudas sobre el reclutamiento de los pacientes, posiblemente no sean "pacientes consecutivos" porque se tardaron varios años en varios hospitales para recoger un número muy bajo de casos; también se argumenta que las pruebas de diagnóstico de bacterias multiR, y de CRE en concreto, hace años estaban mucho menos desarrolladas y menos accesibles que en la actualidad. También en la actualidad la frecuencia creciente de CRE, con pacientes cada vez más inmunodeprimidos y con mayor frecuencia de hemodiálisis intermitente, y la exclusión de pacientes con diálisis continua -dato de gravedad intraUCI- quizá reste validez externa a los hallazgos del estudio. Parecen pacientes del ámbito de servicios de M Interna, y no se ajustarían al perfil de pacientes de Atención Primaria - Urgencias, ni de UCI.*

**10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?.....Sí**

- En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?

*También como en otros trabajos similares, no menciona calidad de vida a posteriori tras el ingreso hospitalario, sólo valora si fallece o no en ese seguimiento a corto plazo.*

*Hay dudas sobre el planteamiento de que la intervención con la que se compare el tratamiento sea la MTD, por la heterogeneidad paciente a paciente. Pero es un planteamiento habitual en este tipo de estudios, que debiera acompañarse de alguna estrategia para reducir el riesgo de sesgo (como que la elección de ese MTD se ha hecho antes de la aleatorización).*

*Se echa de menos la comparación entre países con más y menos recursos económicos (al ser el nuevo antibiótico más caro que los ya comercializados).*

**11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?.....Sí**

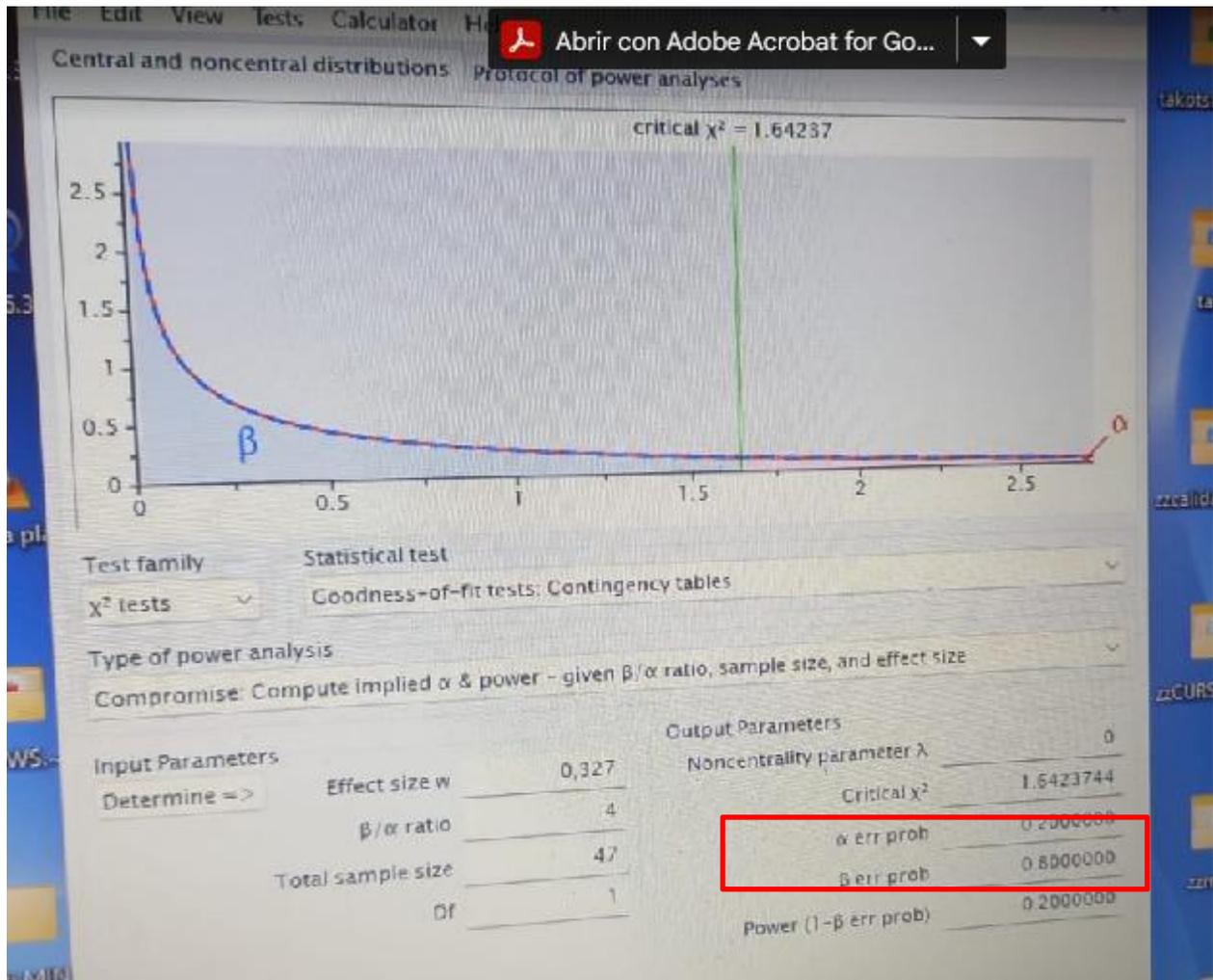
- *Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?*

*El tratamiento AB nuevo es más caro que el MDT (en un estudio económico de Mennini de 2021 hablan de 2301,49 euros por tratamiento vs 1485,23 euros del MDT), aunque en ese tratamiento parece ser una opción coste-efectiva.*

*Sin embargo, el problema principal de este estudio parece ser la poca potencia estadística, por lo que no se pueden extraer conclusiones categóricas. El estudio es observacional, no se plantea un cálculo previo de tamaño muestral. La potencia, o poder estadístico, complementaria del error  $\beta$  ( $1 - \beta$ ), mide la posibilidad de identificar de forma adecuada un efecto. El error  $\beta$  se comete cuando el investigador no ha sido capaz de encontrar diferencia entre los grupos (acepta  $H_0$ ) cuando la diferencia existe en realidad ( $H_0$  no cierta). El cálculo de la potencia se hace a partir del tamaño muestral  $N$ , el efecto observado (diferencia de proporciones) y el error  $\alpha$  (al intentar reducir el error  $\alpha$  aumentamos el error  $\beta$ ). Los resultados de estudios con poca potencia son difícilmente interpretables (aunque encuentren  $p$  significativas); sólo pueden ser “exploratorios” o primer paso a otros estudios más “ambiciosos”.*

	<i>Ho cierta</i>	<i>Ho no cierta</i>
<i>Elegida Ho (hipótesis nula)</i>	$1 - \alpha$	$\beta$ <i>Error tipo II</i> <b>FALSOS NEGATIVOS</b>
<i>Elegida H1 (hipótesis alternativa)</i>	$\alpha$ <i>Error tipo I</i> <b>FALSOS POSITIVOS</b>	<b>1 - <math>\beta</math></b> <b>POTENCIA</b>

*Obtenemos con el programa G\*POWER una estimación de la potencia del 20% (el valor recomendable es  $\geq 80\%$ ). Extraer conclusiones categóricas de este trabajo es poco adecuado.*



**A partir del 10-mayo-2023 se dispone de una plantilla de CASPe de evaluación de ensayos clínicos reformada, con preguntas nuevas que se plantean en la 2ª valoración del estudio:**

\* Los resultados medidos son disminución de mortalidad (GRADE crítico), curación clínica (GRADE importante) y curación microbiológica (GRADE no relevante).

\* ¿Se mantuvo la comparabilidad de los grupos a través del estudio? (problemas en la asignación/incorporación al grupo -cegado- o problemas en la adhesión al tratamiento -cegado-, y si pueden influir en el análisis). HAY DUDAS

No cita si hay una inclusión de casos consecutivos (suponemos que no, muchos hospitales con muy poca tasa de inclusión). Al contrario, los pacientes son asignados a un grupo u otro tras decidir cuál es el MTD. Hay 17 pérdidas de pacientes, que supone un 22% de pérdidas totales.

\* ¿Fue adecuado el manejo de las pérdidas durante el estudio? NO LO SÉ

Hay pérdidas en los 2 grupos, aunque son tan importantes en porcentaje que hacen que tengamos dudas sobre la verdadera eficacia del tratamiento. No plantean hacer un análisis de sensibilidad, en el mejor y en el peor de los casos (suponer que las pérdidas son por fallecimiento, o no curación clínica o microbiológica)

\* ¿Fue adecuada la medición de los desenlaces? PARECE QUE SÍ

Pese a la ausencia de cegamiento, las medidas son de peso (fallecimiento) o poco enmascarables (curación clínica, o ausencia de crecimiento en muestras microbiológicas)

\*¿Se evitó la comunicación selectiva de resultados? (mirar el registro de ensayos)

Registro NCT02168946 de Clinicaltrials.gov

Se describe mortalidad, curación clínica y microbiológica en los distintos tipos de infección. No parece haber reporte selectivo de resultados.