

Metaanálisis Bayesiano en Red (NMA) de Ibrutinib comparado con Bendamustina-Rituximab para el tratamiento de la Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) en pacientes no tratados previamente con CIRS ≤ 6 o ClCr ≥ 60 ml/min

Sanden SV¹, Baculea S², Parra Gabilondo R³, Gros B³, Cote S²

¹Janssen-Cilag Ltd, Beerse, Belgium, ²Janssen-Cilag, High Wycombe, Bucks, United Kingdom, ³Janssen-Cilag, Madrid, Spain

OBJETIVOS

- En la Unión Europea, ibrutinib está indicado para el tratamiento de pacientes con LLC no tratados previamente. Ibrutinib ha demostrado ser superior en términos de eficacia y tolerabilidad a clorambucilo (Clb) en pacientes con LLC no tratados previamente que son mayores o unfit.¹
- Las guías actuales de la Sociedad Española de Oncología Médica (2016)², recomiendan fludarabina-ciclofosfamida-rituximab (FCR) para pacientes que no tienen del17p/TP53 y que son candidatos a estos regímenes.
- No se conoce la diferencia en eficacia entre ibrutinib en monoterapia con respecto a bendamustina-rituximab (BR) en pacientes menos frágiles. Dado que no existe una comparación directa en este grupo, se ha llevado a cabo un metaanálisis en red (Network Meta-Analysis, NMA) que compara la eficacia de ibrutinib con respecto a BR en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG).

MÉTODOS

- Tras la revisión sistemática de la literatura llevada a cabo, se identificaron 16 ensayos clínicos randomizados (RCTs) en pacientes en primera línea. Cuatro de ellos se llevaron a cabo en pacientes o subgrupos de pacientes que se consideran relativamente más jóvenes o menos frágiles, o bien en la publicación se incluían los resultados de este subgrupo particular.^{3,5}
- Estos cuatro ensayos formaron una red de evidencia que permitió la comparación indirecta de interés (Figura 1). Todos ellos incluyen resultados en términos de SLP y SG, evaluados por el investigador (INV).
- Para llevar a cabo esta comparación, se seleccionó un subgrupo de pacientes más jóvenes o menos frágiles que serían potencialmente candidatos a la terapia con BR del estudio RESONATE-2TM, los cuales se caracterizaban por tener una puntuación CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) ≤ 6 o un aclaramiento de creatinina (ClCr) ≥ 60 ml/min. Ambas variables fueron utilizadas previamente en el estudio CLL11 para definir a la población de pacientes con LLC más frágiles.⁶
- Se llevó a cabo un NMA bayesiano para estimar los hazard ratios (HR) de la SLP y SG de ibrutinib con respecto a BR, fludarabina-ciclofosfamida (FC), FCR, y clorambucilo. No fue posible realizar un modelo de efectos aleatorios debido al reducido número de ensayos incluidos. Por lo tanto, se utilizó un modelo de efectos fijos para este meta-análisis.
- Adicionalmente se incorporó un subanálisis del RESONATE-2 considerando la población definida como fit según aparece recogido en el informe GENESIS de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (ECOG=0 y edad ≥70 y plaquetas = 90.000/ microlitro)

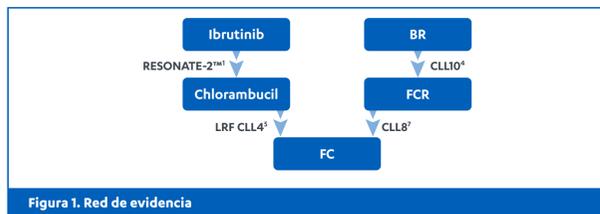


Figura 1. Red de evidencia

RESULTADOS

- La edad, las comorbilidades, así como otros modificadores del tratamiento se considera que están bien balanceados entre los diferentes ensayos incluidos en el NMA. Del estudio RESONATE-2 se seleccionó un subgrupo de pacientes con unas características clínicas basales comparables a las de los ensayos incluidos en el NMA (utilizando el criterio CIRS ≤ 6 o ClCr ≥ 60 ml/min) (Tabla 1).
- Los HRs favorecieron a ibrutinib respecto al resto de alternativas, con una mayor probabilidad (P) de ser mejor tratamiento en términos de SLP, con respecto a BR (HR = 0,36; P = 100%), FC (HR = 0,33; P = 100%), FCR (HR = 0,59; P = 95%), y a Clb (HR = 0,14; P = 100%) (Tabla 2A, Figura 2A).
- Además, los HRs favorecieron a ibrutinib también en SG, con una mayor probabilidad de ser mejor tratamiento respecto a BR (HR = 0,55; P = 87%), FC (HR = 0,40; P = 99%), FCR (HR = 0,53; P = 92%), y Clb (HR = 0,36; P = 99%) (Tabla 2B, Figura 2B).
- Los resultados mostraron que ibrutinib tiene la probabilidad más alta de ser el mejor tratamiento en términos de SLP (95%) y SG (85%) (Figura 3). Además, la SUCRA (surface under the cumulative ranking curve) se utilizó para clasificar los tratamientos que aparecen en la Tabla 2A y B. En base a esta metodología, que tiene en cuenta tanto probabilidad de ser mejor tratamiento como la incertidumbre, ibrutinib ocupó la primera posición seguido de FCR, BR, FC y clorambucilo.
- El análisis post-hoc del RESONATE-2 también demostró que ibrutinib mejoró la SLP (HR=0,09 [0,01-0,75] (p=0,0258)) y SG (HR = 0,16 [0,02;1,37] (p=0,0950)) en la población definida como fit en el informe GENESIS publicado por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (ECOG=0 y edad ≥70 y plaquetas = 90.000/ microlitro) respecto a clorambucilo. La reducción del riesgo fue similar a la publicada para la población general donde ibrutinib mejoró la SG (HR=0,16) y SLP (HR=0,12) respecto a clorambucilo (Figura 4A) (Figura 4B).

Tabla 1. Características basales de los pacientes

Ensayo clínico, autor (año)	Rama de tratamiento	N	Hombres (%)	Edad (años) Mediana (rango)	ECOG (%) 0/0-1	17p/11q/ IGVHmut (%)	Binet (%) A / B / C	Rai (%) 0/I-II/III-IV
RESONATE-2, Burger (2015) ³	Ibr	136	64,7	73 (65-89)	44,1 / 55,9 / 8,1	0 / 21,3 / 42,6	19,1/40,4/40,4	55,9 / 53,7 / 44,1
	Chl	133	60,9	72 (65-90)	40,6 / 59,4 / 9	0 / 18,8 / 45,1	18,0/45,9/36,1	53,4 / 51,9 / 46,6
RESONATE-2 [POPULATION A] CIRS score ≤ 6 OR creatinine clearance (ClCr) ≥ 60 ml/min	Ibr	119	67,2	72 (65-87)	44,5 / 55,5 / 8,4	0 / 21,8 / 43,7	17,6/40,3/42,0	56,3 / 53,8 / 43,7
	Chl	105	63,8	72 (65-90)	44,8 / 55,2 / 6,7	0 / 20,0 / 41,9	21,9/45,7/32,4	56,2 / 55,2 / 43,8
RESONATE-2 [POPULATION B] Age ≥ 70 years AND ECOG 0 AND Platelets ≥ 90.000/ microlitro	Ibr	12	41,7	68 (65-70)	100 / 0 / 0	0 / 8,3 / 41,7	16,7/33,3/50	33,3 / 33,3 / 66,7
	Chl	16	62,5	68 (65-70)	100 / 0 / 0	0 / 6,3 / 37,5	25/43,8/31,3	62,5 / 62,5 / 37,5
LRF CLL4 Catovsky (2007) ⁵	F	194	73,2	64 (38-85)	--- / --- / ---	5,2 / --- / ---	23,7/46,9/29,4	--- / --- / ---
	Ch	387	73,9	65 (35-85)	--- / --- / ---	3,6 / --- / ---	24,8/44,4 / 30,7	--- / --- / ---
	FC	196	74	65 (40-86)	--- / --- / ---	4,6 / --- / ---	25/45,4/29,6	--- / --- / ---
Cramer (2013) ⁸ CLL8	FC	409	74,3	61 (36-81)	55,3 / --- / ---	7,1 / 16,9 / 63	5,4/63,3/30,8	--- / --- / ---
	FCR	408	74,3	61 (30-80)	54,2 / --- / ---	5,4 / 20,6 / 63	4,4/64,5/30,9	--- / --- / ---
Eichhorst (2013) ¹⁰ CLL10	FCR	282	--	NR	NR	--- / --- / 55	NR	NR
	BR	279	--	NR	NR	--- / --- / 68	NR	NR

Tabla 2A. HR (95% CrI) estimado en términos de SLP (INV) de ibrutinib con respecto al comparador

Comparador	Mediana HR Ibrutinib vs Tratamiento	Intervalo de Credibilidad 95%	Probabilidad* (%)	SUCRA (%)
Ibrutinib				99%
FCR	0,59	(0,32-1,11)	95%	76%
BR	0,36	(0,19-0,70)	100%	43%
FC	0,33	(0,18-0,60)	100%	32%
Clorambucilo	0,14	(0,08-0,23)	100%	0%

*Probabilidad de ibrutinib de ser el tratamiento más efectivo con respecto a cada comparador.

Tabla 2B. HR (95% CrI) estimado en términos de SG (INV) de ibrutinib con respecto al comparador

Comparador	Mediana HR Ibrutinib vs Tratamiento	Intervalo de Credibilidad 95%	Probabilidad* (%)	SUCRA (%)
Ibrutinib				94%
FCR	0,53	(0,22-1,32)	92%	60%
BR	0,55	(0,19-1,55)	87%	60%
FC	0,40	(0,19-0,88)	99%	28%
Clorambucilo	0,36	(0,15-0,83)	99%	8%

*Probabilidad de ibrutinib de ser el tratamiento más efectivo con respecto a cada comparador.

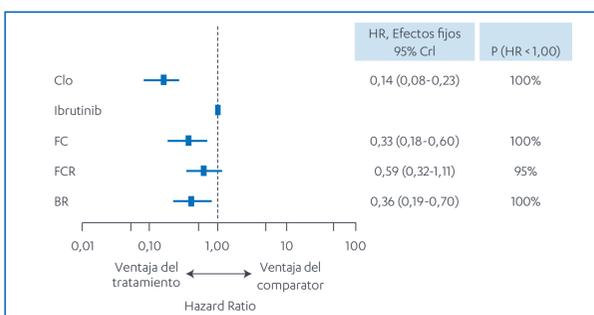


Figura 2A. NMA bayesiano: HRs estimados y probabilidad (P) de que ibrutinib sea el mejor tratamiento en términos de PFS INV

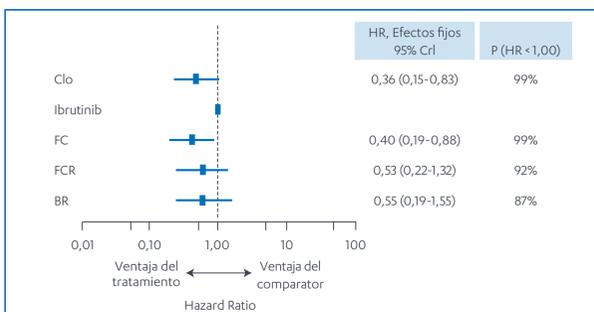


Figura 2B. NMA bayesiano: HR estimados y probabilidad (P) de que ibrutinib sea el mejor tratamiento en términos de SG

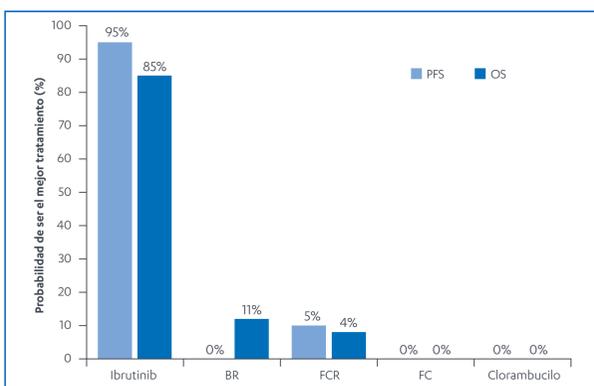
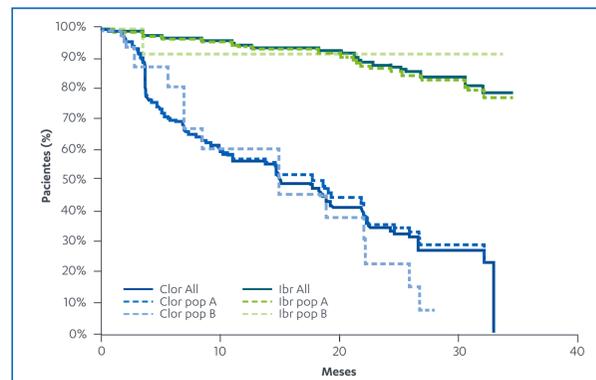
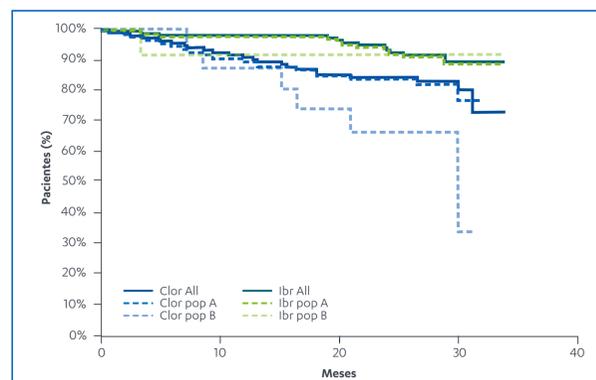


Figura 3. Probabilidad de ser el mejor tratamiento en la red de análisis



Todos: se refiere a la población general del RESONATE-2; población A: se refiere a la población del RESONATE-2 con un Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) score ≤ 6 o nivel de creatinina (ClCr) ≥ 60 ml/min; población B: se refiere a la población del RESONATE-2 con ECOG=0 y edad ≥70 y plaquetas = 90.000/ microlitro.

Figura 4A. Supervivencia Libre de progresión



Todos: se refiere a la población general del RESONATE-2; población A: se refiere a la población del RESONATE-2 con un Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) score ≤ 6 o nivel de creatinina (ClCr) ≥ 60 ml/min; población B: se refiere a la población del RESONATE-2 con ECOG=0 y edad ≥70 y plaquetas = 90.000/ microlitro.

Figura 4B. Supervivencia Global

DISCUSIÓN

- En ausencia de ensayos directos, el NMA bayesiano proporciona información útil, para médicos y autoridades responsables de la toma de decisiones sobre el reembolso, acerca de la eficacia relativa del arsenal terapéutico. La interpretación probabilística de los resultados del NMA bayesiano permite que la clasificación de los tratamientos en términos de probabilidad sea más eficaz, lo que a su vez facilita la toma de decisiones.
- El subgrupo del ensayo RESONATE-2TM se seleccionó en base a la puntuación CIRS y al ClCr. Sin embargo, como estos no fueron factores de estratificación en el estudio, no está garantizado el equilibrio entre los grupos de tratamiento para este subgrupo. La comparación de las características basales dentro del subgrupo reveló un desequilibrio significativo en relación a la bulky disease. Sin embargo, este sesgo conduciría a subestimar el efecto del tratamiento con ibrutinib, ya que la proporción de pacientes con bulky disease es mayor en la rama de ibrutinib (41%) que en la rama de clorambucilo (27%).
- A día de hoy, no se ha publicado ningún NMA que compare ibrutinib con otros tratamientos en pacientes con LLC, menos frágiles y no tratados previamente. Anteriormente se publicó una comparación indirecta ajustada de ibrutinib con respecto a BR en pacientes con LLC refractarios o recidivantes, utilizando un método frecuentista y los datos de los ensayos HE-LIOSTM y RESONATETM. En esta comparación indirecta se observó una diferencia estadísticamente significativa de ibrutinib con respecto a BR en términos de SLP (HR 0,15 [0,09-0,23] p <0,0001) y SG (HR 0,51 [0,27-0,96] p <0,0371).⁹

CONCLUSIÓN

- Este análisis sugiere que ibrutinib es un tratamiento más eficaz, comparado con la terapia combinada BR, en términos de resultados de SLP y SG, en pacientes con LLC no tratados previamente, los cuales son relativamente menos frágiles, caracterizados por tener CIRS ≤ 6 o ClCr ≥ 60 ml/min.

REFERENCIAS

- Barr PM, et al. Presented at the American Society of Hematology 58th Annual Meeting, December 3-6, 2016, San Diego, CA, USA. Abstract 234.
- Eichhorst B, et al. Ann Oncol. 2015;26(Suppl 5):v78-v84.
- Hallek M, et al. Lancet. 2010; 376:1164-1174.
- Eichhorst B, et al. Lancet Oncol. 2016; 17:928-942.
- Catovsky D, et al. Lancet. 2007; 370:230-239.
- Goede V, et al. N Engl J Med. 2014; 370:1101-1110.
- Informe GENESIS IMBRUVICA LLC LL
- Fischer K, et al. Blood. 2016; 127:208-215.
- Hillmen P, et al. Presented at the American Society of Hematology 57th Annual Meeting, December 5-8, 2015, Orlando, FL, USA. Abstract 2944.

AGRADECIMIENTOS

Patrocinado por Janssen Pharmaceutica NV.
 Póster presentado en la 5ª Congreso de Oncología Médica y Farmacia Oncológica; Toledo. 23-25 de noviembre de 2017

