

Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) de ibrutinib en monoterapia con obinutuzumab en combinación con clorambucilo para el tratamiento de la Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)

Suzy Van Sanden,¹ Joris Diels,¹ Sarah Cote,² and Simona Baculea², Gros B³

¹Janssen Health Economics & Market Access EMEA Statistics & Modeling, Beerse, Belgium; ²Janssen-Cilag Ltd., HEMAR, High Wycombe, United Kingdom; ³Janssen-Cilag, Madrid, Spain

INTRODUCCIÓN

- Ibrutinib en monoterapia está aprobado en Estados Unidos y en Europa para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratados previamente, en base a los resultados del estudio RESONATE-2™ (NCT01722487).¹
- Obinutuzumab más clorambucilo está aprobado para pacientes adultos con LLC no tratados previamente y con comorbilidades que les hacen ser no candidatos a tratamientos basados en dosis completa de fludarabina; su aprobación se basó en los resultados del estudio CLL11.²
- Tanto ibrutinib como obinutuzumab más clorambucilo mejoraron la supervivencia con respecto a clorambucilo en pacientes no aptos para regímenes de tratamiento basados en fludarabina, aunque la combinación de obinutuzumab más clorambucilo también incrementó la toxicidad.²
- No existen ensayos clínicos publicados que comparen la eficacia de ibrutinib respecto a obinutuzumab más clorambucilo en pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) no tratados previamente.

OBJETIVO

- Comparar la eficacia de ibrutinib y de obinutuzumab más clorambucilo usando una comparación indirecta ajustada (Matching-Adjusted Indirect Comparison, MAIC) siguiendo la metodología bayesiana.
 - La técnica MAIC está diseñada para hacer comparables las poblaciones de estudios, haciendo coincidir los criterios de inclusión/exclusión y las características basales de los pacientes entre los diferentes ensayos. Este ajuste se realiza dando un mayor peso a los datos a nivel del paciente para que se asemejen a la población de la que solo se disponen resultados agregados.

MÉTODOS

Evidencia considerada en la comparación

- La técnica MAIC se llevó a cabo utilizando datos de pacientes individuales del estudio RESONATE-2™ de ibrutinib y clorambucilo,¹ así como datos publicados de la comparación de obinutuzumab más clorambucilo con respecto a clorambucilo en CLL11.²
- La mediana de seguimiento de la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en el ensayo CLL11 oscilaba entre 10 y 37 meses²; en el estudio RESONATE-2™ se obtuvo una mediana de seguimiento de 18,4 meses.
- Recientemente se han publicado datos sobre el seguimiento a largo plazo³ en el estudio RESONATE-2™, sin embargo, en este momento temporal se había producido ya un considerable crossover de pacientes de la rama de clorambucilo a la rama de ibrutinib (41%), lo que repercutió en la randomización del ensayo y aumentó el sesgo en la estimación de la SG frente a ibrutinib. Por ello se utilizaron para este análisis los datos de la anterior mediana de seguimiento del RESONATE-2™ con un menor crossover de pacientes a la rama de ibrutinib.
- Los pacientes procedentes del estudio RESONATE-2™ que no fueron elegidos para ser incluidos en el estudio CLL11, fueron excluidos de este análisis (por ejemplo, pacientes con un score de Cumulative Illness Rating Scale [CIRS] ≤ 6 y un aclaramiento de creatinina > 70 mL/min, pacientes con un aclaramiento de creatinina < 30 mL/min, y pacientes con linfoma linfocítico pequeño [SLL]).

Algoritmo de ajuste

- La técnica MAIC se llevó a cabo utilizando el algoritmo y los métodos publicados previamente.⁴
- Los pacientes del RESONATE-2™ fueron ponderados de tal manera que las características basales de esta población fueran comparables a las del estudio CLL11.
- Se hizo un ajuste para que las características basales relevantes documentadas en el estudio CLL11 fueran comparables: CIRS score, edad, estadio de Binet, β2-microglobulina, del11q, Eastern Cooperative Oncology Group performance status, aclaramiento de creatinina, sexo y región variable no mutada de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (IGHV) (Tabla 1).
 - No se pudo ajustar la proporción de pacientes del17p ya que un 6% de los pacientes del estudio CLL11 tenían esta característica, pero en el estudio RESONATE-2™ los pacientes que presentaban esta mutación fueron excluidos por protocolo.
 - El estado de mutación IGHV se excluyó del ajuste en el análisis de sensibilidad, ya que faltaban un gran número de valores.
- El tamaño efectivo de la muestra se estimó como el cuadrado de la suma de los valores dividido por la suma de los valores al cuadrado.⁵
- Para el caso base, la técnica MAIC se realizó considerando todas las características basales de los pacientes (Tabla 1).
 - En un análisis de sensibilidad, el algoritmo se repitió excluyendo de manera gradual las variables basales menos importantes del ajuste por coincidencia, dando lugar a tamaños de muestra efectivos progresivamente mayores.

Tabla 1. Características basales de las poblaciones de los estudios CLL11 y RESONATE-2™, antes y después del ajuste para el caso base, y análisis de sensibilidad cuando se elimina del ajuste el estado mutacional IGHV

	CLL11 ²		RESONATE-2™		
	ITT	ITT	Después de la exclusión ^a	Caso base ajustado (n=13)	AS ajustado (n=12)
N (Neff)	589	269	191	115(35)	152(48)
CIRS score (mediana)	8	5	6	8	8
CIRS score ≤ 6 (%)	26	64	56	26	26
Edad (mediana)	73	73	73	73	73
Edad (≥ 75 años) (%)	43	35	40	43	43
Estadio de Binet A (%)	22	19	19	22	22
Estadio de Binet B (%)	42	43	40	42	42
Estadio de Binet C (%)	36	38	41	36	36
β2-microglobulina ≥ 3.5 mg/L (%)	35	71	77	35	35
del11q (%)	17	22	24	17	17
ECOG (mediana)	1	1	1	1	1
Aclaramiento de creatinina (mediana, mL/min)	62	61,21	55,35	62,02	62,02
Hombres (%)	62	63	59	62	62
IGHV no mutadas (%) ^b	61	59	58	61	57

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ITT, intention to treat population; SA, análisis de sensibilidad.
^aExcluye a pacientes con CIRS ≤ 6 y aclaramiento de creatinina > 70 mL/min, pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 mL/min, y pacientes con SLL.
^bCaracterística basal que no fue ajustada.

Comparación Indirecta Ajustada

- Después del ajuste por coincidencia, se compararon los resultados del tiempo hasta evento de la SLP (evaluado por el investigador [INV] y por el comité de revisión independiente [IRC]) y de la SG para los pacientes ponderados procedentes de las ramas de ibrutinib y clorambucilo del estudio RESONATE-2™, usando un weighted Cox regression model.
- Se compararon los resultados de eficacia relativa (después del ajuste por coincidencia) procedentes del estudio RESONATE-2™ con los resultados de eficacia relativa original procedentes del estudio CLL11 usando un modelo bayesiano de comparación indirecta.⁷

RESULTADOS

Algoritmo de ajuste

- En la **Tabla 1** aparecen las características basales antes y después del ajuste de la población del estudio RESONATE-2™ para que coincidiera con la del estudio CLL11.
- Al comparar todas las características disponibles, la población de análisis de RESONATE-2™ se redujo a 115 pacientes, ya que no se comunicaron algunas de las características basales de los pacientes.

Medida de la eficacia relativa de ibrutinib con respecto a clorambucilo

- En el caso de la SLP (IRC), antes de que se hiciera el ajuste para la comparación de ibrutinib con respecto a clorambucilo (0,161 [95% intervalo de credibilidad [CrI] 0,091-0,283]), el Hazard ratio (HR) se redujo a 0,095 (95% CrI 0,044-0,205) al excluir los pacientes que no eran candidatos adecuados para CLL11. Este pronunciado efecto se mantuvo después de ajustar 13 variables (HR: 0,045 [95% CrI 0,008-0,245]); el mismo efecto se observó para la SLP (INV) (Tabla 2).
 - Los resultados de la SLP ajustada con la técnica MAIC para el análisis de caso base (13 variables ajustadas) y el análisis de sensibilidad (12 variables ajustadas), sugieren que en una población con características basales similares a las del estudio CLL11, ibrutinib reduciría el riesgo de progresión o muerte de un 92% a un 98% en comparación con clorambucilo.
- En el caso de la SG, antes de que se hiciera el ajuste para la comparación de ibrutinib con respecto a clorambucilo (0,163 [95% CrI 0,048-0,557]), el Hazard ratio se redujo a 0,065 (95% CrI 0,008-0,491) al excluir los pacientes que no eran candidatos adecuados para CLL11. Este pronunciado efecto se mantuvo después de ajustar 13 variables (HR: 0,085 [95% CrI 0,002-3,447], **Tabla 2**).

Tabla 2. Comparación en el estudio de la supervivencia libre de progresión y supervivencia global de clorambucilo con respecto a ibrutinib (RESONATE-2™, derivado usando el modelo Cox ponderado) y obinutuzumab más clorambucilo (CLL11)

Estudio	N (Neff)	Tratamiento vs Clorambucilo	HR (95% CI) p Value		
			SLP evaluada por IRC	SLP evaluada por el investigador	Supervivencia Global
CLL11	589	Obinutuzumab + clorambucilo	0,19 (0,14-0,27) < 0,0001	0,18 (0,130-0,24) < 0,001	0,41 (0,23-0,74) < 0,002
RESONATE-2™ (ITT)	269	ibrutinib	0,161 (0,091-0,283) < 0,0001	0,086 (0,043-0,173) < 0,0001	0,163 (0,048-0,557) < 0,0038
RESONATE-2™ (después de la exclusión) ^a	191	ibrutinib	0,095 (0,044-0,205) < 0,0001	0,055 (0,022-0,139) < 0,0001	0,065 (0,008-0,491) < 0,0081
RESONATE-2™ (13 variables ajustadas)	115 (35)	ibrutinib	0,045 (0,008-0,245) 0,0003	0,022 (0,003-0,182) 0,0004	0,085 (0,002-3,447) 0,1922
RESONATE-2™ (12 variables ajustadas)	152 (48)	ibrutinib	0,065 (0,021-0,204) < 0,0001	0,078 (0,030-0,204) < 0,0001	0,081 (0,003-1,872) < 0,1167

^aExcluye pacientes con CIRS ≤ 6 y aclaramiento de creatinina > 70 mL/min, pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 mL/min, y pacientes con SLL.

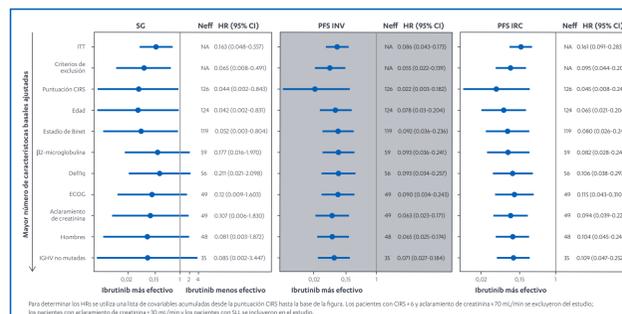


Figura 1. Forest Plot de los Hazard Ratios en el estudio de ibrutinib con respecto a clorambucilo para el caso del análisis de sensibilidad por etapas

Análisis de sensibilidad

- Los HR estimados dentro del ensayo no fueron influenciados de una manera relevante por el ajuste de ciertas características, lo que supuso un aumento en el tamaño de la muestra efectiva.
- En todos los análisis de sensibilidad hubo una mejoría en el efecto relativo del tratamiento después del ajuste (Figura 1).

Comparación indirecta ajustada de ibrutinib con Obinutuzumab más Clorambucilo

- En la comparación indirecta ajustada bayesiana, se obtuvo un HR, en términos de SLP, que oscilaba entre 0,12 y 0,43 para ibrutinib con respecto a obinutuzumab más clorambucilo en todos los escenarios ajustados (Tabla 3). La probabilidad de que ibrutinib fuera superior a obinutuzumab más clorambucilo en términos de SLP (es decir, HR < 1) fue al menos un 95% en todos los escenarios (Figura 2A y B).
- La probabilidad de que ibrutinib fuera superior a obinutuzumab más clorambucilo en términos de SG, osciló entre un 79% (después de ajustar 13 variables) y un 95% (después de excluir a los pacientes que no eran candidatos adecuados para CLL11; **Tabla 3**).
- Cuando se ajustaron las 13 variables, los resultados sugirieron que ibrutinib mejoraba la SG en comparación con obinutuzumab más clorambucilo, con un HR de 0,21 (95% CrI < 0,01-8,89; **Figura 2C**).

Tabla 3. Comparación entre ensayos de la supervivencia libre de progresión y de la supervivencia global de ibrutinib con respecto a obinutuzumab más clorambucilo (aproximación bayesiana)

Población	HR de ibrutinib vs obinutuzumab + clorambucilo (95% CI) p (HR < 1)		
	SLP evaluada por IRC	SLP evaluada por INV	Supervivencia global
RESONATE-2™ (ITT)	0,85 (0,44-1,63) 69%	0,48 (0,22-1,02) 97%	0,40 (0,10-1,54) 91%
RESONATE-2™ (después de la exclusión) ^a	0,50 (0,22-1,15) 95%	0,31 (0,12-0,81) 99%	0,16 (0,02-1,34) 95%
RESONATE-2™ (variables ajustadas n=13)	0,24 (0,04-1,35) 95%	0,12 (0,02-0,97) 98%	0,21 (< 0,01-8,89) 79%
RESONATE-2™ (variables ajustadas n=12)	0,34 (0,11-1,12) 96%	0,43 (0,16-1,18) 95%	0,20 (0,01-5,16) 83%

p (HR < 1), probabilidad de que el HR sea menor a 1, en otras palabras, que ibrutinib sea mejor que obinutuzumab + clorambucilo.
^aExcluye pacientes con CIRS ≤ 6 y aclaramiento de creatinina > 70 mL/min, pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 mL/min, y pacientes con SLL.

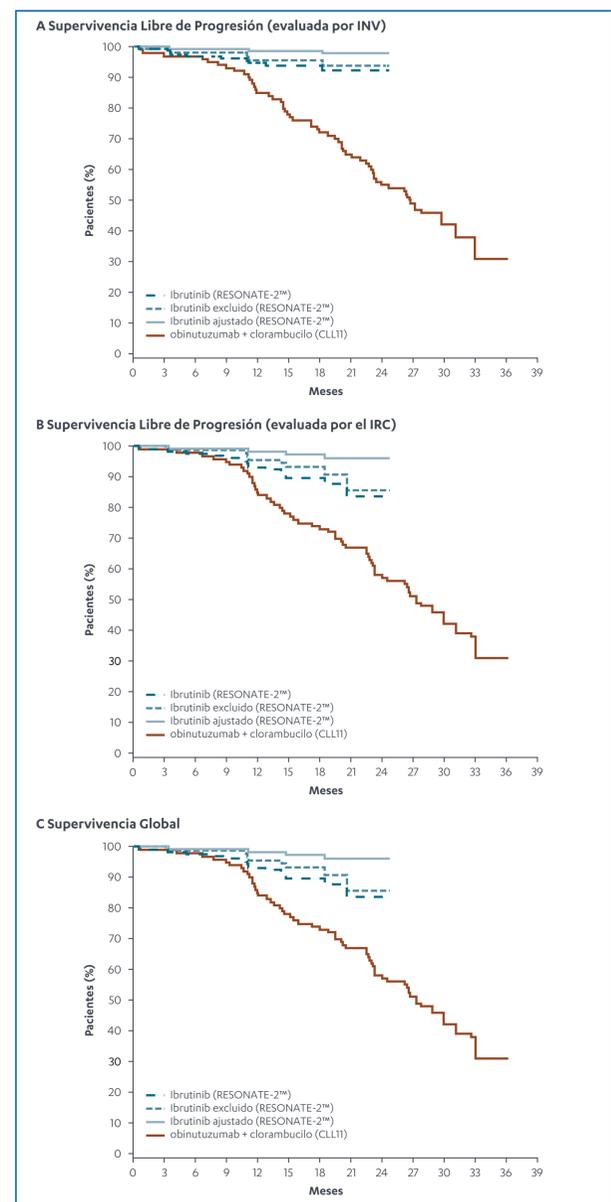


Figura 2. Gráficas Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión y supervivencia global (evaluada por INV e IRC), que comparan ibrutinib procedente de RESONATE-2™, ibrutinib procedente de RESONATE-2™ después de la exclusión en base al estudio CLL11 (excluyendo), ibrutinib procedente de RESONATE-2™ después del ajuste en base a las características basales (ajustado), y obinutuzumab más clorambucilo procedentes de CLL11

Limitaciones

- El ajuste sólo pudo llevarse a cabo en las características basales que comúnmente se proporcionan en ambos ensayos, por lo tanto, no se puede excluir el error residual de las características no observadas del paciente.
- El 95% de los CrIs de las estimaciones fueron amplios, especialmente para la SG, lo que indica cierta incertidumbre en las estimaciones del tratamiento debido al bajo número de eventos en ambos tratamientos (tan solo 3 eventos de muerte con ibrutinib en RESONATE-2™), unido a cierta incertidumbre estadística adicional, que es inherente al proceso de ajuste y de comparación indirecta.
- Un seguimiento más prolongado del estudio RESONATE-2™, podría ayudar a minimizar la incertidumbre relacionada con la madurez de los datos de supervivencia; sin embargo, el HR en el caso de la SG se ve afectado considerablemente por el crossover de pacientes desde la rama de clorambucilo hasta la rama de ibrutinib (41% a los 28,1 meses de mediana de seguimiento), lo que introduce sesgo en ibrutinib.
- Un 6% de los pacientes del estudio CLL11 tenían del17p, pero dado que los pacientes con del17p fueron excluidos del estudio RESONATE-2™, no fue posible ajustar esta característica. No obstante, el impacto de esta diferencia es probable que sea mínimo debido a la baja proporción de pacientes con del17p en CLL11.

CONCLUSIONES

- Mediante una comparación indirecta tradicional, ibrutinib mostró resultados favorables con respecto a obinutuzumab más clorambucilo para la SLP y SG.
- Al ajustar las características basales de aquellos pacientes que se sabe que son modificadoras del efecto del tratamiento (a los de la población CLL11), se mostró una mejoría aún mayor en los resultados de supervivencia de ibrutinib frente a obinutuzumab más clorambucilo:
 - Ibrutinib tuvo un 95% de probabilidad de ser superior a obinutuzumab y clorambucilo en términos de SLP evaluada por el IRC; los hallazgos de la SLP evaluada por el investigador, fueron similares a los del IRC.
 - Ibrutinib tuvo un 79% de probabilidad de ser superior en términos de SG, aunque con más incertidumbre sobre el efecto del tratamiento debido al bajo número de eventos acumulados en el ensayo.
- El efecto del tratamiento de ibrutinib con respecto a clorambucilo es mayor en una población más parecida a la del estudio CLL11.
- Es probable que ibrutinib proporcione mayores beneficios en términos de supervivencia libre de progresión y de supervivencia global que la combinación de obinutuzumab más clorambucilo en pacientes mayores/unfit con LLC no tratados previamente.

AGRADECIMIENTOS

Patrocinado por Janssen Pharmaceutica NV.
 Jo Whelan proporcionó apoyo editorial en nombre de ICON plc y Amie Padhiar de ICON plc.

REFERENCIAS

1. Burger JA, et al. N Engl J Med. 2015;373(25):2425-2437.
2. Goede V, et al. N Engl J Med. 2014;370(12):1101-1110.
3. Philippo DM, et al. NICE DSU Technical Support Document 18. 2016.
4. Signorovitch JE, et al. Value Health. 2012;15(6):940-947.

5. Barr P, et al. Presented at the 58th Annual Meeting American Society of Hematology, December 3-6, 2016, San Diego, CA, USA. Abstract #234.
6. Signorovitch JE, et al. Pharmacoeconomics. 2010;28(10):935-945.
7. Dias S, et al. Med Decis Making. 2013;33(5):607-617.

