

Metaanálisis Bayesiano en Red de distintos tratamientos para pacientes con Leucemia Linfocítica (LLC) que no han sido tratados previamente y que no son candidatos para el tratamiento con dosis completa de fludarabina

Xu Y¹, Fahrbach K¹, Dorman E², van Sanden S³, Diels J³, Cote S⁴, Baculea S⁴, Gros B⁵

¹Evidera, Waltham, MA, USA; ²Evidera, Bethesda, MD, USA; ³Janssen-Cilag Ltd, Beerse, Belgium; ⁴Janssen-Cilag Ltd, High Wycombe, Buckinghamshire, UK; ⁵Janssen-Cilag, Madrid, Spain

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO

- La leucemia linfocítica crónica (CLL) es un cáncer poco frecuente que afecta fundamentalmente a personas mayores. Según las guías de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) de 2016, las opciones de tratamiento en primera línea para CLL dependen del estado de la enfermedad, el perfil clínico y citogenético del paciente y de su perfil citogenético.
- En el estudio RESONATE-2 (PCYC-1115-CA), un ensayo fase III, se evaluó la eficacia de ibrutinib en monoterapia con respecto a clorambucilo en pacientes mayores o unfit, que no son candidatos al tratamiento con dosis completa de fludarabina. Sin embargo, todavía no hay estudios que comparen la eficacia de ibrutinib con respecto a otros tratamientos en esta población de pacientes.
- Se llevó a cabo un metaanálisis en red (NMA) según metodología bayesiana para evaluar la eficacia de ibrutinib con respecto a comparadores relevantes (bendamustina; bendamustina + rituximab [BR]; obinutuzumab + clorambucilo [ObiClb]; ofatumumab + clorambucilo [OfaClb] + rituximab + clorambucilo [R-Clb]) en pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica no tratados previamente (TN-LLC), los cuales son mayores o bien no se consideran candidatos para el tratamiento con dosis completa de fludarabina.

MÉTODOS

- Se llevó a cabo una revisión sistemática de la evidencia publicada (SRL) para identificar aquellos ensayos clínicos controlados randomizados (RCTs) en pacientes con LLC no tratados previamente. Entre los resultados más relevantes sobre eficacia, se analizó la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP), mientras que entre los resultados de seguridad se analizó la tasa de discontinuación del tratamiento en general (TD) y la tasa de discontinuación del tratamiento debida a eventos adversos (TDAEs).
- Para determinar si los resultados de los RCTs son comparables entre sí en un NMA, se llevó a cabo un estudio de viabilidad. Se evaluó la heterogeneidad en las poblaciones de pacientes incluidos y el diseño del ensayo en todos los estudios, para ver si podría afectar el efecto relativo estimado del tratamiento entre los regímenes comparados. Se llevaron a cabo NMA bayesianos de efectos fijos y aleatorios para estimar el efecto relativo del tratamiento con ibrutinib frente a otros comparadores en términos de SG, SLP, TD y TDAE.
- Para evaluar el impacto de aquellos efectos modificadores del tratamiento que son clínicamente significativos (edad, presencia de mutaciones citogenéticas) y dado que en el estudio RESONATE-2 se incluyeron pacientes ≥ 65 años sin del17p, se llevaron a cabo análisis de sensibilidad en los siguientes subgrupos: i) pacientes ≥ 65 años; ii) pacientes sin la del17p; pacientes con IgHV no mutadas; iv) pacientes con la del11q.

RESULTADOS

Resultados de la SLR

- Mediante la SLR se identificaron cinco RCTs que evaluaban comparadores de interés utilizados en primera línea en una población que no era candidata al tratamiento con dosis completa de fludarabina. Cuatro RCTs se publicaron de forma completa, mientras que del estudio MaBLE solo se publicó el resumen; la información de supervivencia de este estudio está disponible en clinicaltrials.gov y en el International Workshop of CLL (IWCLL).
- Todos los ensayos se llevaron a cabo en pacientes mayores no tratados previamente, a pesar de que había diferencias entre los diferentes estudios en cuanto a las características basales de los pacientes, la dosis del comparador común (clorambucilo [Clb]) y los tiempos de seguimiento.
 - En el estudio RESONATE-2 se incluyeron pacientes ≥ 65 años, muchos de ellos con una edad superior a 75 años, mientras que en la mayoría del resto de los ensayos se incluyeron pacientes más jóvenes. Sin embargo, la mediana de edad fue bastante similar entre ellos.
 - En comparación con el estudio RESONATE-2, en los estudios CLL11 y COMPLEMENT1 se incluyeron pacientes con un mayor número de comorbilidades (medidas mediante la mediana de la puntuación CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) y en el ensayo de Knaut et al. (2012) incluyeron pacientes con una enfermedad más grave (siguiendo la escala de Binet).
 - En el estudio RESONATE-2 se incluyó la mayor proporción de pacientes con la del11q (factor de riesgo asociado a peores resultados de supervivencia). En el estudio MaBLE, no se publicaron los datos de la edad ni de las mutaciones genéticas, lo que dificulta la comparación entre estudios en base a estos criterios.
- El impacto de las diferencias en las características basales de algunos pacientes que son posibles modificadores del efecto del tratamiento (por ejemplo, la edad o ciertas mutaciones citogenéticas) se estudió a través de análisis de subgrupos cuya información estaba disponible.

Tabla 1. Población y características de los ensayos

Características	RESONATE-2 ¹		CLL11 ²		COMPLEMENT-1 ³		Knaut et al. (2012) ⁴		MaBLE ⁵	
	Ibrutinib	Clb	ObiClb	R-Clb	Clb	OfaClb	Clb	Bendamustina	Clb	BR
Edad media (rango), años	73 (65-89)	72 (65-90)	74 (39-88)	73 (40-90)	73 (40-90)	69 (35-92)	70 (36-91)	63 (45-77)	66 (35-78)	--
≥ 75 años, %	33,8	35,3	42	42	a	25	28	--	--	--
Hombres	65	61	60	64	a	64	62	63	60,5	--
Del17p, %	0	0	8	5	10	5	18	--	--	--
IgVH no mutadas, %	43	45	61	62	59	57	56	--	--	--
Del11q, %	22	18,8	14	16	a	19 ^b	19 ^b	--	--	--
Estado de Rai	44	47	--	--	--	42	39	--	--	--
III o IV, %	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Estado de Binet B o C, %	81,9	80,9	77	79	79	65	69	100	100	--
Puntuación CIRS, mediana (rango)	5 (0-19)	5 (0-20)	8 (1-20)	8 (0-18)	8 (0-18)	9 (4-21)	8 (4-19)	--	--	--
Mediana de seguimiento, meses	18,4	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Dosis acumulada de Clb a 24 semanas, mg	450	--	--	--	28,9	54	24	--	--	--
Pacientes con TDs, %	12,6	59,4	20	12,8	33,9	23,5	32,5	--	--	--
Pacientes con TDAEs, %	8,8	23,3	12,7	7,1	13,5	12,9	12,7	11,1	3,3	--
PFS; HR [95% CI]	0,16 [0,09, 0,28]	--	0,19 [0,14, 0,27]	0,58 [0,46, 0,73]	0,23 [0,16, 0,33]	0,52 [0,34, 0,8]	--	--	--	--
OS; HR [95% CI]	0,16 [0,05, 0,56]	--	0,41 [0,23, 0,74]	0,91 [0,57, 1,43]	0,77 [0,52, 1,12]	0,98 [0,51, 1,9]	--	--	--	--

BR = bendamustina + rituximab; Clb = clorambucilo; CI = intervalo de confianza; CIRS = Cumulative Illness Rating Scale; ObiClb = obinutuzumab + clorambucilo; OfaClb = ofatumumab + clorambucilo; R-Clb = rituximab + clorambucilo; TD = discontinuación del tratamiento; TDAE discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos; -- = datos no publicados.
^a Datos presentados en formato agregado para el estudio 1 (rama de Clb en monoterapia incluido en dos brazos activos de tratamiento), ya que no se publicaron los datos para el estudio 2. ^b Los recuentos no incluyen pacientes que tienen la delección 17p y la mutación 11q. ^c ObiClb vs. Clb. ^d R-Clb vs. Clb.
^e Si bien la mayoría de estos datos no se publicaron en el estudio MaBLE⁵ debido a que únicamente se disponía del resumen, el ensayo incluyó pacientes no candidatos a fludarabina, según se especificó en los criterios de inclusión, y presentó resultados por separado para la población no tratada previamente, utilizada para los fines de este análisis. El estudio no especificó si la SLP fue evaluada por un comité de revisión independiente o investigador.

Resultados del NMA (análisis del caso base)

- En el análisis del caso base se incluyeron cinco RCTs en pacientes con LLC no tratados previamente que no se consideraron candidatos para el tratamiento con dosis completa de fludarabina, tal como se presenta en el diagrama de red (Figura 1).

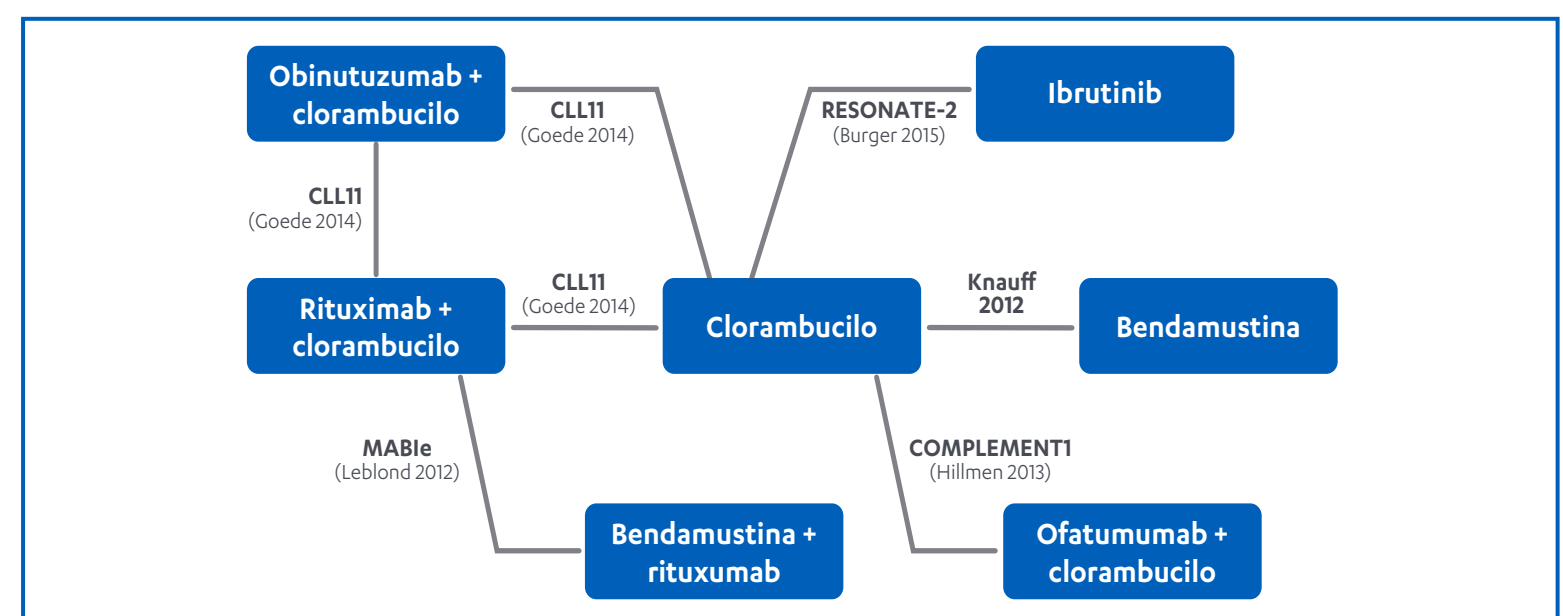


Figura 1. Network de RCTs que publican SLP/SG

Eficacia

- Los resultados del modelo de efectos fijos (EF) se comunican en este apartado dado que solo había un estudio disponible por comparación. Los resultados del FE mostraron que, comparado con otros tratamientos, ibrutinib se asociaba a mejores resultados tanto en términos de SG como de SLP evaluada por el comité de revisión independiente (IRC) (Figura 2 y Figura 3).
- Las probabilidades de ibrutinib de ser el mejor tratamiento oscilaban entre 99,9% (frente a Clb) y 91,1% (frente a ObiClb) en términos de SG, y entre 100% (frente a Clb u OfaClb) y 69,2% (frente a ObiClb) en términos de PFS.

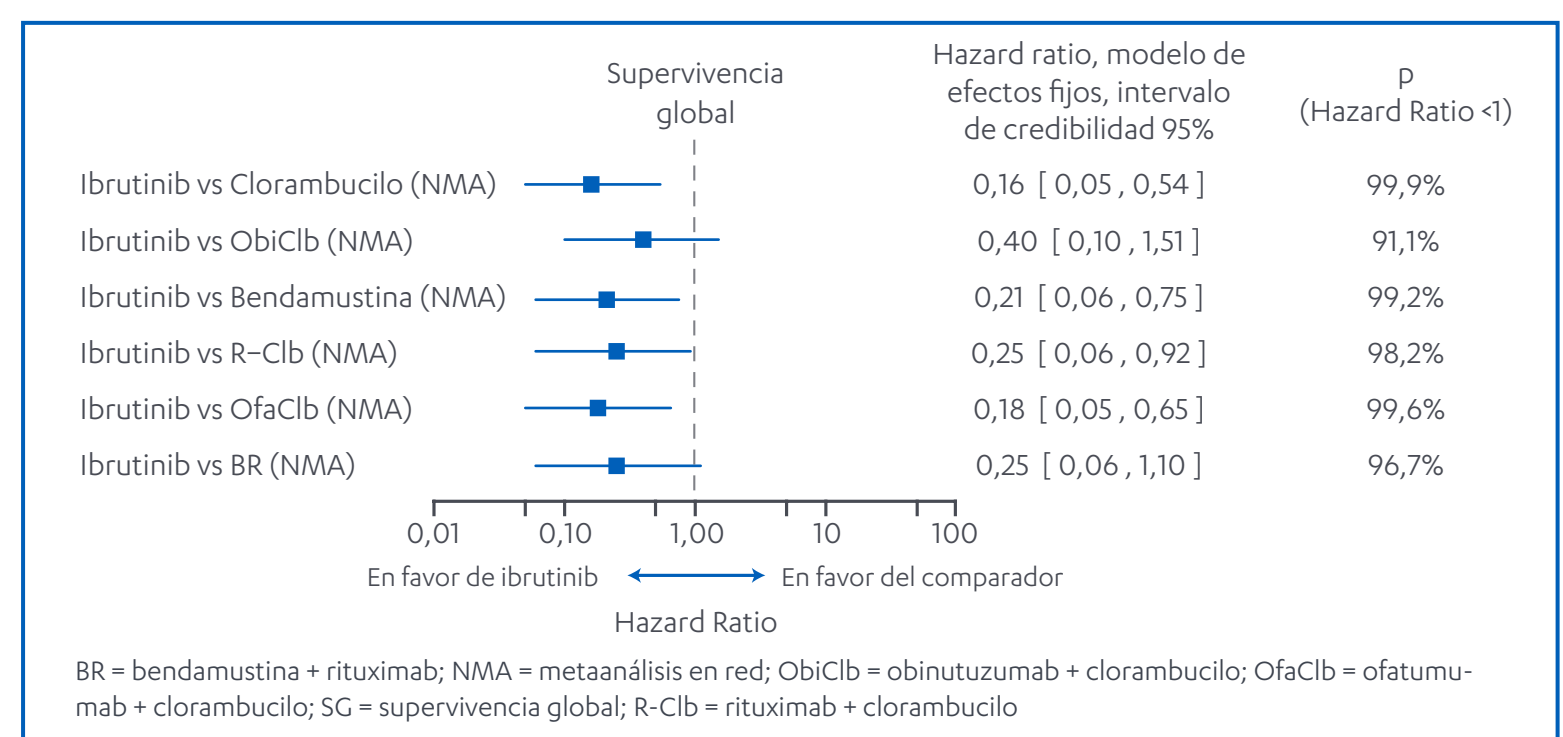


Figura 2. Resultados de SG del NMA

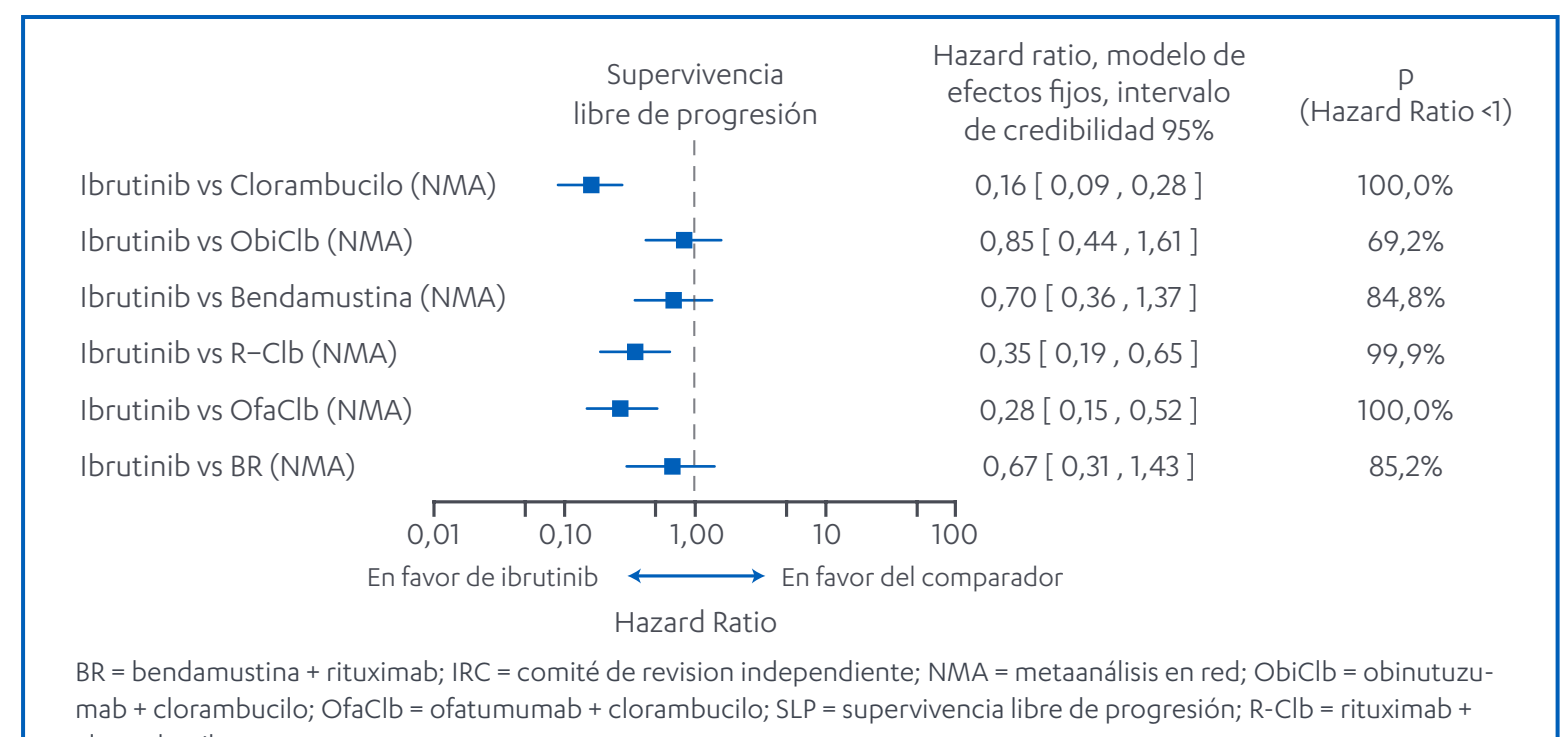


Figura 3. Resultados de SLP del NMA evaluada por el IRC

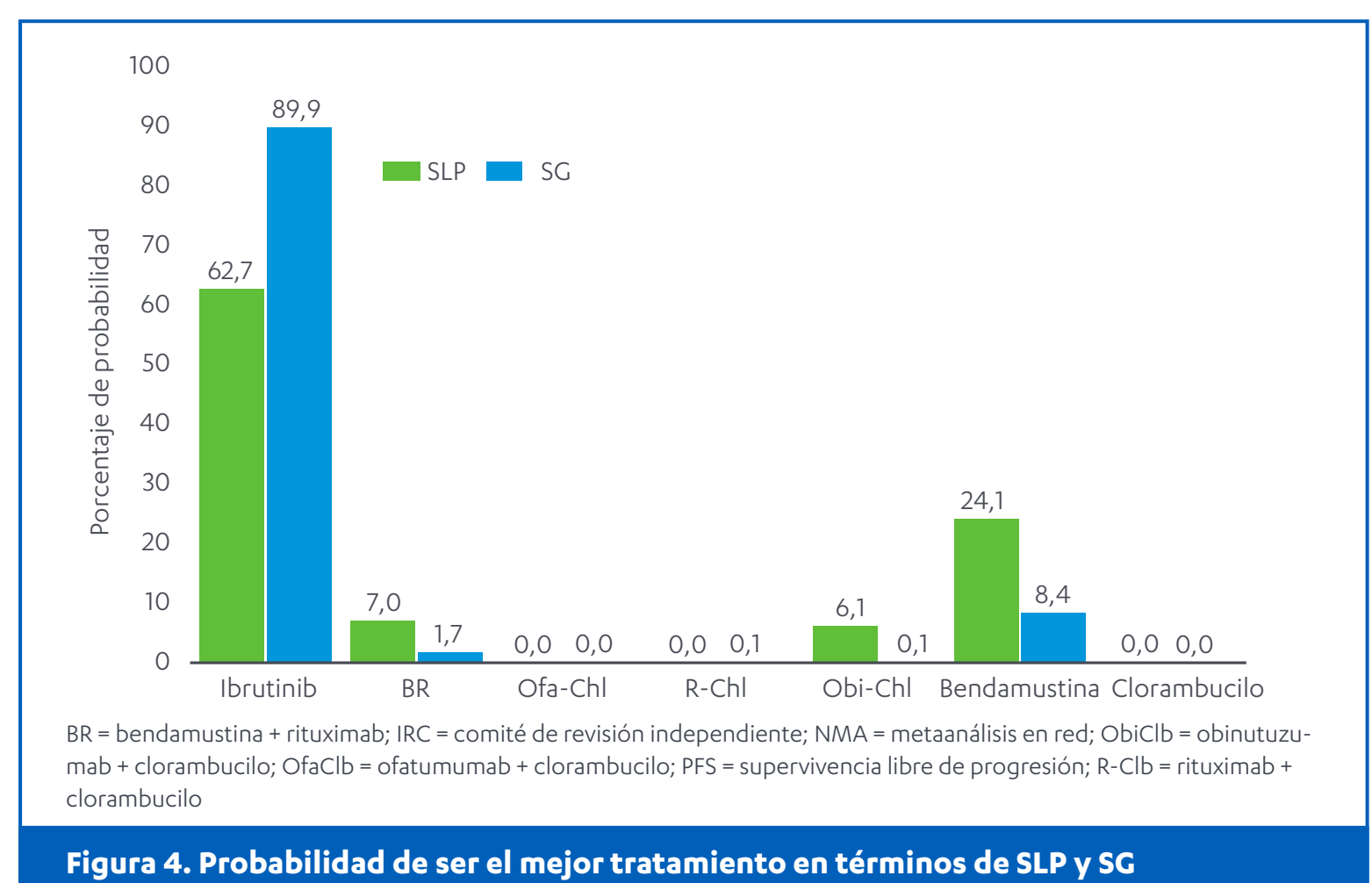


Figura 4. Probabilidad de ser el mejor tratamiento en términos de SLP y SG

Seguridad

De los 5 RCTs del análisis, tres de ellos comunicaron TDs y cuatro comunicaron TDAEs. Los odds ratios (ORs) y las probabilidades de que ibrutinib fuera mejor que el resto de los tratamientos en términos de TDs oscilaron desde 0,34 y 99,4% (frente a R-Clb) a 0,2 y 100% (frente a ObiClb) respectivamente. En términos de TDAEs, los valores oscilaron desde 0,65 y 79,2% (frente a R-Clb) a 0,08 y 100% (frente a bendamustina) respectivamente (Tabla 2).

ORs and 95% CrIs, Probabilidad de ser el mejor tratamiento	Ibrutinib vs. Obi-Clb	Ibrutinib vs. R-Clb	Ibrutinib vs. Ofa-Clb	Ibrutinib vs. Bendamustina
TDs				
OR (95% CrI)	0,2	0,34	0,15	NA
Probabilidad de que ibrutinib sea mejor	[0,09, 0,44]	[0,15, 0,78]	[0,07, 0,32]	NA
	00,0%	99,4%	100%	
TDAEs				
OR (95% CrI)	0,31	0,65	0,31	0,08
Probabilidad de que ibrutinib sea mejor	[0,11, 0,8]	[0,23, 1,81]	[0,12, 0,77]	[0,02, 0,27]
	99,3%	79,2%	99,5%	100%

CrI = intervalo de credibilidad; NA = no aplicable; Obi-Clb = obinutuzumab + clorambucilo; Ofa-Clb = ofatumumab + clorambucilo; OR = odds ratio; R-Clb = rituximab + clorambucilo; TD = discontinuación del tratamiento; TDAE = discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos

Análisis de sensibilidad de subgrupos

Los análisis de sensibilidad se llevaron a cabo en 4 subgrupos (ver Tabla 3). Los resultados reflejan las tendencias observadas en el caso base.

- Ibrutinib mostró la mayor mejoría en términos de SLP entre los diferentes subgrupos cuya información estaba disponible (Tabla 3).
- Los resultados sugirieron que, para los subgrupos de pacientes con del11p e IgHV no mutadas, ibrutinib proporcionó un mayor beneficio en términos de SLP frente al resto de tratamientos al compararlo con los resultados que tuvo en la población de pacientes que no eran candidatos a fludarabina. Esto se refleja en unos hazard ratios (HRs) considerablemente bajos (frente a ObiClb y R-Clb) en comparación con el caso base.
- La probabilidad de ibrutinib de ser mejor tratamiento en cada comparación por pares entre subgrupos fue un 92% o superior en pacientes con IgHV no mutadas y un 100% en pacientes con del11q.

Tabla 3. Subgrupo de resultados del NMA en términos de SLP

Subgrupo de pacientes y método de evaluación	Resultados RCT: HR [95% CI]			Resultados del NMA: HR [CrI]; Probabilidad de que ibrutinib sea el mejor tratamiento	
	RESONATE-2: Ibrutinib vs. Clb	CLL11: Obi-Clb vs. Clb	CLL11: R-Clb vs. Clb	Ibrutinib vs. Obi-Clb	Ibrutinib vs. R-Clb
≥ 65 años	0,09 [0,04, 0,17]	0,21 [0,15, 0,3]	0,45 [0,34, 0,6]	0,77 [0,30, 1,5]; 78,0%	0,36 [0,19, 0,68]; 99,9%
Presencia de la mutación 11q (INV)	0,024 [0,003, 0,186]	0,37 [0,17, 0,81]	0,99 [0,49, 2,03]	0,06 [0,01, 0,58]	0,02 [0,0, 0,21]
IgVH no mutadas (INV)	0,06 [0,02, 0,18]	0,23 [0,16, 0,34]	0,54 [0,38, 0,76]	0,27 [0,04, 1,68]	0,11 [0,0, 0,34]
Sin mutación 17p (IRC)	0,09 [0,04, 0,17]	0,25 [0,18, 0,33]	0,42 [0,33, 0,55]	0,65 [0,34, 1,25]	0,38 [0,2, 0,71]

CI = intervalo de confianza; Clb = clorambucilo; CrI = intervalo de credibilidad; HR = hazard ratio; INV = investigador; IRC = comité de revisión independiente; Obi-Clb = obinutuzumab + clorambucilo; R-Clb = rituximab + clorambucilo; RCT = ensayo controlado randomizado

Fortalezas

- Los NMA se realizaron utilizando un marco analítico bayesiano que proporciona una forma sistemática y estructurada de establecer resultados relativos en aquellos tratamientos para los que no existe una comparación directa.
- Se llevaron a cabo varios análisis de subgrupos. Esto permitió tanto la evaluación del impacto entre ensayos de ciertas diferencias en las características del paciente (que son modificadoras potenciales del efecto del tratamiento), como la evaluación de los resultados en subgrupos de alto riesgo.
- Se incluyeron una amplia gama de regímenes de tratamiento de primera línea en la red de análisis, la cual refleja las opciones de tratamiento recomendadas en las guías actuales para pacientes mayores/unfit con LLC, incluyendo ibrutinib.

Limitaciones

- Tan solo existe un estudio publicado para cada comparación en la red de evidencia, lo cual no permitió estudiar más a fondo la heterogeneidad estadística; se usaron y publicaron los modelos FE para los análisis principales. Cabe destacar, no obstante que estos resultados se corroboraron posteriormente con los resultados que se obtuvieron del análisis según el modelo de efectos aleatorios realizado para SG y SLP.
- Hubo algunas diferencias entre los estudios incluidos en la comparación en relación a: la publicación de los resultados, características de los pacientes y como aparecen recogidas en la publicación, y en cuanto a la dosis acumulada de clorambucilo. Sin embargo, debido a los pocos datos publicados, no se pudo estudiar hasta que punto afectaron estas diferencias a los resultados del NMA.
- La dosis acumulada de clorambucilo fue distinta entre estudios. Cabría esperar que este hecho aumentara el sesgo de los resultados del NMA frente a ibrutinib porque en algunos de los ensayos de los comparadores (como en CLL11) se utilizó una dosis acumulada de clorambucilo mucho menor, lo cual conduce a una sobreestimación del efecto relativo de estos tratamientos frente a clorambucilo.
- Las diferencias entre estudios encontradas en el seguimiento (que osciló entre 18,4 y 54 meses entre los diferentes estudios) del ensayo, fueron una consecuencia inevitable de incluir estudios más antiguos (con distintos tiempos de seguimiento) y estudios más recientes (con un menor seguimiento hasta la fecha); las diferencias en la exposición al tratamiento (siendo ibrutinib el único tratamiento hasta progresión) podrían afectar principalmente a los resultados de seguridad.

CONCLUSIÓN

- Los resultados del NMA bayesiano, sugieren que ibrutinib es el tratamiento más efectivo con respecto al resto de tratamientos comparados y que tiene la probabilidad más alta de ser el mejor tratamiento en términos de SG y SLP con respecto al resto de tratamientos para pacientes con LLC en primera línea de tratamiento que no son candidatos para el tratamiento con dosis completa de fludarabina.
- Ibrutinib fue el tratamiento mejor tolerado en la red de análisis, con el menor riesgo de TDs y TDAEs.
- Además, los análisis de subgrupos sugieren que ibrutinib fue particularmente superior en términos de SG en pacientes de alto riesgo con del11q o IgVH no mutadas.
- En ausencia de estudios que realicen comparaciones directas, las comparaciones indirectas basadas en el NMA bayesiano pueden resultar bastante útiles para los médicos y pagadores sobre la eficacia de distintos tratamientos. La interpretación probabilística de los resultados bayesianos cumple estos propósitos. En este contexto, es importante señalar que los resultados publicados sobre probabilidad de ser el tratamiento más efectivo, requieren una interpretación diferente a la de los clásicos p-values.

REFERENCIAS

- Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. The New England Journal of Medicine. 2015;373(25):2425-2437.
- Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. The New England Journal of Medicine. 2014;370(12):1101-1110.
- Hillmen P, Robak T, Janssen A, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): A randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. The Lancet. 2015;385(9980):1873-1883.
- Knaut WJ, Lisitschkov T, Alaudou A, et al. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial. Br J Haematol. 2012;159(1):67-77.
- Michallet AS. Rituximab in combination with bendamustine or chlorambucil for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: primary results from the randomised phase III MABLE study. Paper presented at: XVI International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia 2015; Sydney, Australia.

