

# Número de pacientes necesarios a tratar en mieloma múltiple en recaída en España

Rubio Salvador, AR.<sup>1</sup>, Gea, S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Virgen de la Salud (Toledo), <sup>2</sup>Amgen España (Barcelona)

## INTRODUCCIÓN

- El mieloma múltiple (MM) es un tipo de neoplasia hematológica muy agresiva que representa aproximadamente el 1% de todos los cánceres.<sup>1</sup>
- Carfilzomib (Kyprolis®) es el primer inhibidor irreversible del proteasoma para el MMR aprobado en la Unión Europea.
- La adición de carfilzomib a la combinación de lenalidomida (LEN) y dexametasona (DEX) (régimen KRd) alcanza mayores valores de supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta que el resto de tratamientos para pacientes con MMR financiados en España hasta la fecha.<sup>2-7</sup>
- Este trabajo compara, para los tratamientos disponibles versus el régimen KRd, el número necesario de pacientes a tratar (NNT) para que un paciente adicional obtenga respuesta completa en MMR.

## MATERIAL Y MÉTODOS

- Se recopilaron resultados de eficacia de los siguientes 6 estudios:
  - 1) Ensayo ASPIRE: KRd vs lenalidomida + dexametasona (Rd)<sup>2</sup>
  - 2) Ensayo APEX: bortezomib (BTZ) vs dexametasona (DEX) a altas dosis (AD)<sup>3</sup>
  - 3) Análisis estadístico de comparación por pares: BTZ + DEX vs BTZ<sup>4</sup>
  - 4) Ensayo MM-009: lenalidomida (LEN) + DEX AD vs DEX AD<sup>5</sup>
  - 5) Ensayo MM-010: LEN + DEX AD vs DEX AD<sup>6</sup>
  - 6) Ensayo MM-003: pomalidomida (POM) + DEX a dosis bajas (BD) vs DEX AD<sup>7</sup>
- El NNT representa el número de pacientes que se necesita tratar para conseguir un evento positivo.<sup>8</sup> Dado que en los estudios de interés la variable principal era la supervivencia libre de progresión (SLP) o el tiempo hasta la progresión (THP), es decir, variables de "tiempo-hasta-el-evento", para evitar el uso de probabilidades estimadas<sup>9</sup> en lugar de observadas en el cálculo del NNT, se utilizó la tasa de respuesta completa (TRC) (variable secundaria). No obstante, se resumen los resultados de SLP o TTP para los 6 estudios.
- Para determinar los NNTs para la TRC se calculó el inverso de la reducción absoluta de riesgo, es decir, la diferencia entre la TRC del fármaco de estudio y la del fármaco comparador:

$$NNT = NNT = 1 / [(TRC_1) - (TRC_2)]$$

TRC: = tasa de respuesta completa.

<sup>1</sup>representa el fármaco de estudio; <sup>2</sup>representa el fármaco comparador del estudio

## CONCLUSIONES

- El NNT de KRd en comparación con Rd para que un paciente adicional obtenga respuesta completa o superior es el más bajo observado para los distintos tratamientos financiados en MMR en España hasta la fecha. Este dato, junto con la mayor prolongación de la SLP sitúa al esquema KRd como una alternativa óptima para el tratamiento del MMR.

## AGRADECIMIENTOS Y CONFLICTO DE INTERESES

Agradecimientos a Ceballos C y Valveny N, empleadas de TFS, por la redacción científica que ha sido financiada por Amgen.

Gea S es empleado en Amgen. Rubio AR ha recibido honorarios por su participación en un panel de expertos de Amgen.

## RESULTADOS

Tal como se detalla en el apartado de métodos no se han realizado cálculos de NNTs con la variable de SLP, no obstante se resumen los resultados de la variable principal de los tratamientos financiados actualmente en España para el MM (Tabla 1).

Tabla 1. SLP para los tratamientos en pacientes con MMR

Estudio	Tratamiento	SLP (mediana, meses)	Incremento en SLP	HR (IC del 95%)	Valor p
ASPIRE <sup>2</sup>	KRd	26,3	8,7	0,69 (0,57; 0,83)	<0,0001
	Rd	17,6			
APEX <sup>3</sup>	BTZ	6,2*	2,7	NN	NN
	DEX AD	3,5*			
Análisis estadístico de comparación por pares <sup>4</sup>	BTZ + DEX	10,7	4,5	0,51 (0,31; 0,84)	0,008
	BTZ	6,2			
MM-009 <sup>5</sup>	LEN + DEX AD	11,1*	6,4	0,35	<0,001
	DEX AD	4,7*			
MM-010 <sup>6</sup>	LEN + DEX AD	11,3*	6,6	2,85	<0,001
	DEX AD	4,7*			
MM-003 <sup>7</sup>	POM + DEX BD	4,0	2,1	0,48 (0,39; 0,60)	<0,0001
	DEX AD	1,9			

\*En los estudios APEX, MM-009 y MM-010 la variable principal del estudio fue el tiempo hasta la progresión.

AD, altas dosis; BD, bajas dosis; BTZ, bortezomib; DEX, dexametasona; HR, hazard ratio; IC, intervalo de confianza; KRd, carfilzomib/lenalidomida/dexametasona; LEN, lenalidomida; NN, no notificado; POM, pomalidomida; Rd, lenalidomida/dexametasona; SLP, supervivencia libre de progresión.

- Tal y como se observa en la Tabla 2, el rango de NNT para los tratamientos del MMR evaluados en los 6 estudios osciló entre 4 y 100 pacientes tratados para obtener respuesta completa o superior.
- En el estudio ASPIRE se obtuvo una respuesta completa o superior en 126 (31,8%) pacientes del grupo KRd (n=396) y en 37 (9,3%) pacientes del grupo comparador Rd (n=396).
  - Al comparar las dos tasas de respuesta, el NNT de KRd vs Rd tuvo un valor favorable al grupo KRd de 4, lo que indica que para obtener una respuesta completa o superior en pacientes con MMR se necesitan tratar 4 pacientes.
- En el estudio APEX, se observó una respuesta completa en 27 (9%) pacientes del grupo BTZ (n=315) y en 2 (<1%) pacientes del grupo DEX AD (n=312), por lo que el NNT fue favorable al grupo BTZ con un valor de 13.
- En el análisis estadístico de comparación por pares, se obtuvo una respuesta completa en 11 (10,1%) pacientes del grupo BTZ+DEX (n=109) vs 9 (8,3%) pacientes en BTZ (n=109), por lo que la NNT tuvo un valor de 56 favorable al grupo BTZ+DEX.
- En el estudio MM-009, la TRC fue superior en el grupo LEN+DEX AD (n=177) vs. el grupo DEX AD (n=176) (14,1% vs. 0,6%, n=25 vs. n=1, respectivamente), por lo que el NNT tuvo un valor de 8 favorable al grupo LEN+DEX AD.
- En el estudio MM-010, 28 (5,9%) pacientes obtuvieron una respuesta completa en el grupo LEN+DEX AD (n=176) frente a 6 (3,4%) pacientes del grupo DEX AD (n=175). El NNT fue de 8.
- En el estudio MM-003, se obtuvo una respuesta completa en 3 (1%) pacientes del grupo POM+DEX BD (n=302) y ninguna en el grupo DEX AD (n=153). El NNT tuvo un valor favorable al grupo LEN+DEX BD de 100.

Tabla 2. NNTs para RC de los tratamientos en pacientes con MMR

Estudio	Tratamiento	Tasa de respuesta completa*	NNT (RC)
ASPIRE <sup>2</sup>	KRd	31,8%	4
	Rd	9,3%	
APEX <sup>3</sup>	BTZ	9%	13
	DEX AD	<1%	
Análisis estadístico de comparación por pares <sup>4</sup>	BTZ + DEX	10,1%	56
	BTZ	8,3%	
MM-009 <sup>5</sup>	LEN + DEX AD	14,1%	8
	DEX AD	0,6%	
MM-010 <sup>6</sup>	LEN + DEX AD	15,9%	8
	DEX AD	3,4%	
MM-003 <sup>7</sup>	POM + DEX BD	1%	100
	DEX AD	0%	

AD, altas dosis; BD, bajas dosis; BTZ, bortezomib; DEX, dexametasona; KRd, carfilzomib/lenalidomida/dexametasona; LEN, lenalidomida; MMR, mieloma múltiple en recaída; NNT, número necesario de pacientes a tratar; POM, pomalidomida; RC, respuesta completa; Rd, lenalidomida/dexametasona.

\*Tasa de respuesta completa definida como respuesta completa o mejor, incluye la respuesta completa y la respuesta completa estricta para ASPIRE y MM-003, y reportada como respuesta completa en los estudios APEX, análisis estadístico de comparación por pares, MM-009 y MM-010

## REFERENCIAS

1. Raab, M.S., et al. Lancet. 2009;374, 324-339.
2. Stewart et al. N Engl J Med. 2015;372(2):142-52.
3. Richardson PG, et al. Blood. 2007;110(10):3557-60.
4. Dimopoulos MA, et al. Haematologica. 2015;100(1):100-6.
5. Weber DM, et al. N Engl J Med. 2007;357(21):2133-42.
6. Dimopoulos MA, et al. N Engl J Med. 2007;357(21):2123-32.
7. San Miguel J, et al. Lancet Oncol. 2013;14(11):1055-66.
8. Cook RJ, et al. Br Med J. 1995; 310: 1056.
9. Altman DG, et al. BMJ 1999; 319: 1492-1495