

# COMPARACIÓN INDIRECTA DE EFECTIVIDAD ENTRE DARATUMUMAB EN COMBINACIÓN CON BORTEZOMIB Y CARFILZOMIB EN ALTAS DOSIS A PARTIR DE UNA PRIMERA RECAÍDA

Javier Quintana Plaza , José Climent Medina y Rafael Parra Gabilondo. Janssen España

## INTRODUCCIÓN

Tanto daratumumab en combinación con bortezomib y dexametasona como carfilzomib a altas dosis y dexametasona poseen indicación en pacientes con mieloma múltiple a partir de una primera recaída. La no existencia de ensayos “head to head” de estas dos combinaciones genera cierta incertidumbre a la hora de conocer la opción más eficaz de tratamiento. Aunque como refieren líderes de opinión en el campo del mieloma múltiple, el encaje de las nuevas alternativas terapéuticas disponibles no pasa por elegir entre ganadores y perdedores sino por establecer cuál es la secuencia óptima de tratamiento”.

## OBJETIVO

Comparar la efectividad de la combinación daratumumab, bortezomib y dexametasona (DVd) frente a carfilzomib a altas dosis y dexametasona (KKd) mediante la técnica de comparaciones indirectas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica para identificar los ensayos clínicos en fase III de DVd (CASTOR) y KKd (ENDEAVOR) en pacientes con mieloma múltiple a partir de una primera recaída.

El estudio de comparación indirecta se realizó aplicando el método Bucher, propuesto por el CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) y utilizado por el grupo GÉNESIS.

Para comparar las 2 combinaciones se definieron los siguientes parámetros:

- **Variable de eficacia:** se opta por la supervivencia libre de progresión (SLP), dado que no se dispone de datos de supervivencia global (SG) para los dos tratamientos, siendo además la variable principal en los ensayos clínicos de registro de ambas combinaciones.
- **Valor delta:** es la máxima diferencia que se consideraría clínicamente relevante. En este caso, para establecerlo se emplearán los valores de HR que fueron definidos previamente para considerar la relevancia clínica de los resultados en los ensayos clínicos CASTOR (HR 0,70) y ENDEAVOR (HR 0,75). En base a estos datos estimamos un valor delta de 0,73.
- **Margen de relevancia clínica:** estaría entre 0,73 y su inverso (1,37).
- Los resultados se interpretaron en función de la escala ATE.

## RESULTADOS

Se identificaron 2 ensayos clínicos fase III aleatorizados, multicéntricos que incluían las combinaciones de DVd (MMY 3004 CASTOR) y KKd (ENDEAVOR) frente a un comparador común (Vd). Se analizó el HR de la supervivencia libre de progresión de ambos estudios.

	Mediana meses de PFS grupo experimental	Mediana meses de PFS grupo control	Diferencia HR (IC 95%)	p
<b>Supervivencia libre de progresión</b> Daratumumab + bortezomib + dexametasona vs. Bortezomib + dexametasona	16,7 (12,3-NA)	7,2 (6,2-7,9)	<b>HR 0,31 (0,24-0,39)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Supervivencia libre de progresión</b> Carfilzomib + dexametasona vs. Bortezomib + dexametasona	<b>17,6 (15,4-19,5)</b>	9,4 (8,4-10,4)	<b>HR 0,53 (0,44-0,63)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Comparación indirecta ajustada</b>				
		HR(IC 95%)		p
<b>Supervivencia libre de progresión</b> Daratumumab + bortezomib + dexametasona vs. Carfilzomib + dexametasona		<b>HR 0,58 (0,43-0,79)</b>		<b>0,0005</b>

Al realizar la comparación indirecta entre DVd y KKd con los datos actualizados de ambos estudios, conseguimos una comparación con el mismo periodo de seguimiento para ambos estudios (19,5 meses).

Los cálculos realizados alcanzan una diferencia estadísticamente significativa entre ambos tratamientos (p= 0,0005). El valor del HR no excede el valor delta y el IC95% excede el intervalo de equivalencia establecido, por ello siguiendo los criterios para el establecimiento de ATE llevaría la comparación a la **categoría F**.

## CONCLUSIÓN

Con los datos actualizados se pone de manifiesto la superioridad de DVd vs. KKd a pesar de la mayor exposición previa a bortezomib de la población de DVd (65,5%) vs. KKd (54%) y el mayor número de líneas previas en el ensayo de DVd (10 líneas) vs. KKd (4 líneas). Aunque en la interpretación de los resultados habría que tener en cuenta que existen limitaciones, como que el comparador del ensayo CASTOR se limita a 8 ciclos mientras que en el ensayo ENDEAVOR es hasta progresión.

