

CÁLCULO DEL NÚMERO DE PACIENTES NECESARIOS A TRATAR (NNT) EN MIELOMA MÚLTIPLE A PARTIR DE UNA PRIMERA RECAÍDA

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

INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) es un tipo de cáncer hematológico que se produce por una degeneración maligna de las células plasmáticas, que se encuentran normalmente en la médula. En el mieloma, las células tumorales producen solamente un tipo de anticuerpos llamados paraproteínas (proteína M) que impiden la formación de anticuerpos normales. La medida de estas paraproteínas proporciona información para el diagnóstico y control del mieloma.

Los problemas más comunes son dolor óseo, fracturas, cansancio (debido a la anemia), infecciones frecuentes o recurrentes (tales como neumonías, o infecciones de la zona urinaria), insuficiencia renal e hipercalcemia. Representa un 10% de todas las neoplasias hematológicas. El promedio de edad de los pacientes al diagnóstico es de 65 años, y se observa más en varones que en mujeres. La incidencia de MM en España es de 3,5 casos por cada 100.000 habitantes (datos 2012 SEHH). La supervivencia en pacientes en recaída se ha doblado a 2,5 años de media. Sin embargo, en aquellos pacientes con respuesta inadecuada o recaída mientras recibían un inhibidor del proteasoma (IP) y/o un agente inmunomodulador (IMiD) el pronóstico es de 6-8 meses.

Daratumumab es el primer anticuerpo monoclonal anti CD38 para el mieloma múltiple, autorizado para el tratamiento del mieloma múltiple a partir de una primera recaída.

MATERIAL Y MÉTODOS

El número (de pacientes) que es necesario tratar para evitar un evento o NNT, es la inversa de la reducción del riesgo absoluto; es un valor o indicador específico para cada tratamiento. Describe la diferencia entre un tratamiento activo y un control (placebo u otro tratamiento) en lo que se refiere a lograr un resultado clínico concreto. Se trata de un procedimiento para obtener una aproximación más real de la eficacia que aporta un nuevo medicamento (beneficio sobre los pacientes).

En los estudios de interés la variable principal es la supervivencia libre de progresión (SLP). Es una variable de tiempo hasta evento, y por tanto para su cálculo incluye probabilidades estimadas. Otra de las variables de interés es la supervivencia global (SG) que incluye el efecto de las terapias subsiguientes y por tanto es difícil individualizar el efecto del fármaco que se analiza. Para evitar estos posibles sesgos se decidió utilizar las respuestas completas o mejores, que nos proporcionan una mejor idea del valor intrínseco del fármaco en fases iniciales de la enfermedad.

$$NNT = 1 / [(\geq CR_1) - (\geq CR_2)]$$

$\geq CR$: tasa de respuestas completas o mejores; $\geq CR_1$: fármaco del estudio; $\geq CR_2$: fármaco comparador de los estudios POLLUX (Rd) y CASTOR (Vd)

RESULTADOS

Para la comparación se optó por utilizar el mismo comparador para todos los estudios, con el objetivo de homogeneizar las diferencias entre ellos.

En la tabla 1 observamos que con la combinación de daratumumab, lenalidomida y dexametasona necesitamos tratar 3 pacientes para obtener un beneficio, en este caso una respuesta completa o mejor.

En el caso del estudio ASPIRE, **combinación KRd**, se necesita tratar a **8 pacientes** para que uno obtenga una respuesta completa o mejor.

En el caso de las combinaciones con elotuzumab e ixazomib no se obtiene un resultado positivo ya que la tasa de respuestas completas o mejores es mayor para el comparador.

Tabla 1. Comparaciones con lenalidomida

Estudio	Tratamiento	$\geq CR$	NNT
ASPIRE	KRd	31,8%	8
ELOQUENT 2	ERd	4,4%	valor negativo
TOURMALINE	IRd	14,2%	valor negativo
POLLUX	DRd	51,3%	3
POLLUX (comparador)	Rd	19,2%	No aplica

Para comparar se optó por utilizar el mismo comparador para todos los estudios, como ya hemos dicho previamente.

Se observa en la tabla 2 que con la combinación de **daratumumab, bortezomib y dexametasona** se necesitan tratar a **5 pacientes** para obtener un beneficio, en este caso una respuesta completa o mejor.

En el caso del estudio ENDEAVOR, **combinación KKd**, se necesitan **40** pacientes para que un paciente alcance una respuesta completa o mejor, frente a los **5 pacientes de la combinación DVd** (CASTOR).

Es importante tener en cuenta la dificultad que supone comparar poblaciones diferentes y por tanto las limitaciones que surgen a la hora de interpretar los resultados.

OBJETIVO

En el presente trabajo se compara el número necesario de pacientes a tratar para que un paciente adicional (NNT) obtenga una respuesta completa o mejor ($\geq CR$), siguiendo el formato de comparación que utilizó el editorial del New England Journal of Medicine y el CHMP:

1. Comparar las distintas opciones de tratamiento disponibles para tratar el mieloma múltiple a partir de una primera recaída que incluyan lenalidomida vs. el estándar de tratamiento (Rd).
2. Comparar las distintas opciones de tratamientos disponibles para tratar el mieloma múltiple a partir de una primera recaída que incluyan inhibidores del proteasoma vs. el estándar de tratamiento (Vd).

Tabla 2. Comparaciones con inhibidor del proteasoma

Estudio	Tratamiento	$\geq CR$	NNT
ENDEAVOR	KKd	12,5%	40
PANORAMA	PanoVd	14,2%	23
CASTOR	DVd	28,8%	5
CASTOR (comparador)	Vd	10%	No aplica

CONCLUSIONES

En el caso de las combinaciones con lenalidomida, la combinación con daratumumab obtuvo un mejor NNT con respecto al resto de opciones. Se necesita tratar a 3 pacientes para obtener que un paciente alcance una respuesta completa o mejor.

Por otra parte, con respecto a las combinaciones con inhibidores del proteasoma, la combinación con daratumumab obtuvo también un mejor NNT con respecto a las otras opciones. Se necesita tratar a 5 pacientes para que un paciente alcance una respuesta completa o mejor.

Como conclusión observamos como con daratumumab, ya sea combinado con lenalidomida o bortezomib, necesitamos tratar a un menor número de pacientes para conseguir respuestas completas o mejores con respecto al resto de opciones disponibles.