



Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

Validez externa de los ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple

Autor:

Ana Vega González de Viñaspre

Director/a:

José María Guinea de Castro



ÍNDICE

1. Introducción	1
1.1. Consideraciones metodológicas de los ensayos clínicos	1
1.2. Mieloma múltiple: aspectos generales	3
1.3. Investigación clínica y mieloma múltiple	5
2. Hipótesis y objetivos	6
2.1. Objetivo principal	6
2.2. Objetivos secundarios	7
3. Materiales y métodos	7
4. Resultados	10
4.1. Pacientes candidatos a trasplante	12
4.2. Pacientes no candidatos a trasplante	16
4.3. Verificación de la validez externa de los ensayos clínicos	21
5. Discusión	22
6. Conclusión	24
7. Bibliografía	25

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

CI: Consentimiento informado

CM: Componente monoclonal

CV: Calidad de vida

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EE: Enfermedad estable

GEM: Grupo Español del Mieloma

HUA: Hospital Universitario de Álava

IAM: Infarto agudo de miocardio

IC: Insuficiencia cardiaca

M: Melfalán

MBRP: Muy buena respuesta parcial

MM: Mieloma múltiple

NYHA: New York Heart Association

RC: Respuesta completa

Rd: Lenalidomida, dexametasona

RP: Respuesta parcial

SG: Supervivencia global

SLP: Supervivencia libre de progresión

TASPE: Trasplante autólogo (de células madre) de sangre periférica

VBMCP/VBAD/B: Vincristina, BCNU, melfalán, ciclofosfamida, prednisona /

Vincristina, BCNU, adriamicina, dexametasona / Bortezomib

VCd o CyBorD: Bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona

VRD: Bortezomib, lenalidomida, dexametasona

VTD: Bortezomib, talidomida, dexametasona

1. INTRODUCCIÓN

La investigación clínica representa el mecanismo mediante el cual la información teórica se traslada a la realidad. El paso final para incorporar nuevos métodos diagnósticos o terapéuticos a la rutina clínica viene determinado por los ensayos clínicos en fase III, a través de los cuales se pretende demostrar la superioridad de la alternativa respecto a la opción tradicional.

1.1. CONSIDERACIONES METODOLÓGICAS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS [1], [2], [3]:

El ensayo clínico aleatorizado se considera un estudio de alto nivel de evidencia y grado de recomendación, usualmente utilizado para el estudio de nuevos tratamientos. A pesar de ello, este tipo de ensayos no están exentos de sesgos, que pueden desvirtuar su interpretación, por lo que es esencial que la calidad de los ensayos sea elevada.

Hay dos aspectos sobre los que se fundamenta la calidad de los ensayos clínicos: la validez interna y la externa.

Por un lado, la validez interna hace referencia al grado en el que los resultados del estudio son reales y están libres de error sistemático o sesgo. Implica que los resultados y las conclusiones son válidas para la población de estudio. Por lo tanto, para que un estudio tenga validez interna deberá demostrar que cumple tres criterios: la causa debe preceder al efecto (precedencia temporal), la causa y el efecto deben estar relacionados (covariación) y no hay otras explicaciones plausibles que justifiquen el efecto obtenido. Se considera que la validez interna es un requisito indispensable para la validez externa.

Por otro lado, la validez externa implica la inferencia de que la relación causal puede ser extrapolada a diferentes situaciones (por ejemplo, poblaciones). Afecta a la capacidad de generalizar los datos fuera del ensayo clínico. Otro concepto relacionado con la validez externa es la validez de modelo. Éste último hace referencia a la capacidad de reproducir en la práctica clínica real el entorno creado

por el investigador (equipamiento, accesibilidad de tratamiento, soporte de personal, capacidad técnica, etc.).

Por lo tanto, para poder extrapolar los resultados obtenidos de un ensayo clínico a la práctica clínica habitual es necesario realizar una profunda interpretación de los datos y contextualizarlos en la realidad clínica de cada entorno. A continuación, se numeran los aspectos que se deben considerar en el análisis de los resultados:

- La diferencia debe ser clínicamente significativa. Más allá de la significación estadística, un tratamiento debe tener significado clínico, es decir, que la diferencia observada sea lo suficientemente importante para realizar un cambio en la práctica clínica.
- Los objetivos principales deben ser clínicamente relevantes. Aunque, en general, los estudios de fase III están diseñados para obtener resultados clínicamente relevantes, en algunas patologías se han utilizado objetivos principales subrogados, cuya importancia clínica es cuestionable.
- El beneficio en los distintos subgrupos. El efecto del tratamiento puede variar en función de las características de los pacientes.
- El balance riesgo-beneficio debe ser favorable. Una vez que se ha demostrado la superioridad de un tratamiento, es conveniente tener en consideración la seguridad del paciente, que puede contrarrestar el beneficio observado.
- La factibilidad del modelo utilizado. Las técnicas diagnósticas y/o terapéuticas utilizadas se pueden aplicar en la práctica clínica habitual y son accesibles de manera rutinaria.
- La aplicabilidad de los resultados del ensayo a la población general. Es habitual que se realice una cuidadosa selección de los pacientes que participan en los ensayos clínicos. Esto dificulta la extrapolación a la población por el carácter restrictivo de los criterios de inclusión y de exclusión de muchos ensayos.

Es importante hacer una distinción entre los ensayos clínicos explicativos o de eficacia que confirman una hipótesis o determinan la eficacia de una intervención bajo circunstancias ideales y los ensayos clínicos pragmáticos que miden el grado de beneficio de la intervención en la práctica clínica real. [4]

Diversos estudios han demostrado el carácter restrictivo previamente mencionado de muchos de los ensayos clínicos.

En Nueva Zelanda se llevó a cabo un estudio en el que se entregó un cuestionario a 3500 pacientes diagnosticados de asma y se compararon los resultados de dicha consulta con los criterios de inclusión de los 17 ensayos que destacan en la guía GINA (Global Initiative for Asthma). De los 3500 cuestionarios que se entregaron, 749 participantes completaron la encuesta y de éstos, 179 tenían asma crónica. De esos pacientes diagnosticados de asma crónica, el 4% era subsidiario de participar en un ensayo clínico y de los pacientes que habían recibido tratamiento previo, el 6% cumplían los criterios requeridos para participar en los ensayos [5].

En el área de la cardiopatía isquémica, concretamente, en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM), los que eran candidatos a reperfusión pero quedaban excluidos de los ensayos clínicos presentaban una mayor complejidad y un riesgo más elevado de fallecimiento respecto a los pacientes que participaron en los ensayos clínicos. Es más, comparando los pacientes que eran elegibles para participar en los ensayos y no lo hicieron, se mantenía esta diferencia, teniendo los pacientes del ensayo un perfil más favorable que los elegibles [6].

En conclusión, el interés por la rápida aprobación de nuevos fármacos por parte de las agencias reguladoras puede provocar el diseño de ensayos clínicos sesgados (por falta de representatividad de la población a la que van dirigidos, por el uso de objetivos de dudoso significado clínico, por toxicidad farmacológica no bien conocida, etc.). Por lo tanto, es preciso realizar un estudio exhaustivo de los diferentes ensayos clínicos a la hora de extrapolar los resultados a la población general.

1.2. MIELOMA MÚLTIPLE: ASPECTOS GENERALES [7]

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia hematológica constituida por una proliferación de células plasmáticas que producen una inmunoglobulina monoclonal.

La prevalencia de esta enfermedad es de en torno al 1% del total de las neoplasias, a pesar de lo cual, constituye la segunda neoplasia más frecuente en la rama de la

Hematología, y su incidencia anual ronda 4 o 5/100 000, estable durante las últimas décadas.

La mediana de edad al diagnóstico es de 69 años y el espectro clínico característico está relacionado con la proliferación de las células plasmáticas en hueso u otros órganos. Los principales signos y síntomas clínicos del MM son los siguientes en orden de frecuencia: anemia (73%), dolor óseo (58%), insuficiencia renal (48%), astenia (32%), hipercalcemia (28%) y pérdida de peso (24%). Con menor frecuencia pueden aparecer parestesias, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatías y fiebre. La proliferación de células plasmáticas fuera de la médula ósea ocasiona los denominados plasmocitomas extramedulares que aparecen en el 7% de los pacientes con MM al diagnóstico, empeorando el pronóstico de la enfermedad. Otro 6% los desarrollará durante el transcurso de la enfermedad.

Esencialmente, el diagnóstico se basa en la detección de un componente monoclonal (CM) en suero, una proliferación de células plasmáticas en médula ósea y la presencia de afectación de los órganos diana.

Una vez establecido el diagnóstico de mieloma, la principal decisión que se debe tomar es la capacidad del paciente de soportar un trasplante autólogo (TASPE) teniendo en cuenta la comorbilidad del mismo, la edad y la situación funcional [8], [9], [10]. El límite de edad para realizar un trasplante es de 65 años. Los esquemas basados en inhibidores del proteasoma o inmunomoduladores suponen la primera línea de tratamiento en el mieloma múltiple, mejorando no solo la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) sino también la calidad de vida (CV) respecto a los tratamientos clásicos.

A la hora de elegir el tratamiento de inducción de los pacientes candidatos a TASPE, debe tenerse en consideración el uso de fármacos que no comprometan la recogida de progenitores hematopoyéticos. Por ello, los esquemas que se utilizan con mayor frecuencia se basan en inhibidores del proteasoma (bortezomib) y dexametasona en triple terapia. El tercer fármaco puede variar entre ciclofosfamida (VCd o CyBorD), talidomida (VTD) o lenalidomida (VRD). El objetivo de la inducción es reducir la masa tumoral y permitir una mejor acogida de los progenitores hematopoyéticos. En nuestro entorno, el TASPE se realiza inmediatamente después de la fase de

inducción, aunque es posible demorar su realización a la primera recaída. Posterior al TASPE, es cada vez más habitual la utilización de esquemas de consolidación y/o mantenimiento (con cualquiera de los fármacos empleados en la inducción), con el fin de optimizar la respuesta del trasplante y/o prolongar la SLP.

En cuanto a los pacientes que no son candidatos a TASPE, no es preciso emplear esquemas que preserven los progenitores hematopoyéticos. Es preciso tener en cuenta, dada la edad y presencia de comorbilidades, la toxicidad de los tratamientos, así como su eficacia. Actualmente, se tiende a utilizar tripletes de fármacos empleando nuevamente como base un inhibidor del proteasoma y corticoides (dexametasona o prednisona), adaptando la dosis según las comorbilidades asociadas. El tercer fármaco puede ser similar al del candidato a trasplante, aunque en Europa, hasta la actualidad, el más empleado es el melfalán. Por otro lado, el esquema de lenalidomida y dexametasona (Rd) se administra por vía oral, constituyendo una alternativa de tratamiento con menor necesidad de soporte hospitalario.

La respuesta al tratamiento se cuantifica con el componente monoclonal y la infiltración de células plasmáticas en médula ósea. La remisión completa (RC) se define como la desaparición completa del componente monoclonal y la ausencia de infiltración de células plasmáticas. En el extremo opuesto, el paciente se considera refractario al tratamiento si se produce una ausencia de reducción en el componente monoclonal. Cuando el CM en suero se reduce más del 90% se considera una muy buena respuesta parcial (MBRP) y si reduce $> 50\%$ se habla de respuesta parcial (RP). En cambio, cuando el CM aumenta $> 25\%$ se considera que la enfermedad está en progresión y si no cumple ninguno de los criterios previamente descritos se le denomina enfermedad estable (EE).

1.3. INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y MIELOMA MÚLTIPLE [11], [12], [13]

El conocimiento adquirido en los últimos años sobre las bases moleculares de las neoplasias, vías de señalización, mecanismos de resistencia a fármacos, etc., ha permitido un sorprendente incremento de las alternativas terapéuticas en Oncología. Como consecuencia, se ha producido un incremento en la supervivencia de los pacientes con cáncer, en algunos casos incluso pasando de considerarse una

enfermedad mortal a situarse como enfermedad crónica. Esto, sumado al coste cada vez más elevado de las terapias oncológicas, obliga al facultativo a ser más crítico en la lectura y en la asimilación a la práctica clínica de los resultados de los ensayos clínicos.

El mieloma múltiple no ha resultado ajeno a la investigación clínica y al desarrollo tecnológico, prueba de ello es que en los últimos tres años se han aprobado seis nuevos fármacos para el tratamiento del mieloma en recaída, de los cuales tres han sido aprobados a lo largo de 2016 por la Agencia Europea del Medicamento [14]. Ante este escenario, resulta necesario valorar los resultados de los ensayos clínicos y contextualizarlos en la práctica clínica habitual. En este sentido, recientemente se ha realizado una revisión en EEUU de similares características a las que se proponen para este estudio, en el que se observó que los pacientes estudiados eran más jóvenes (61 años de media, frente a 69 de los no participantes), el ISS (International Staging System) era de un riesgo menor que el de la media y en general, no se tiene en cuenta la raza, aunque se sabe que existe un predominio en la raza negra de 2:1.

Es frecuente, que de modo general, los pacientes con insuficiencia renal sean excluidos de los ensayos clínicos. Resulta paradójico que uno de los criterios de tratamiento en pacientes con mieloma múltiple sea además un criterio de exclusión. Considerando que entre un 30 y un 40% de los pacientes con MM va a presentar algún grado de insuficiencia renal, su utilización como criterio de exclusión puede comprometer la validez externa de los ensayos clínicos.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Los ensayos clínicos publicados, tanto los que han sido promovidos por la industria farmacéutica como por los grupos cooperativos, parten de una selección restrictiva de pacientes que puede comprometer la validez externa de los resultados.

2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Comprobar las características de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos con la población real de enfermos diagnosticados en el Hospital Universitario de Álava (HUA) desde 2011 hasta 2016.

2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

2.2.1. Evaluar el porcentaje de pacientes que quedaría excluido de los ensayos clínicos.

2.2.2. Comparar la validez externa y aplicabilidad de los ensayos patrocinados por la industria farmacéutica con los del Grupo Español del Mieloma (GEM).

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal, definido por el diseño de serie de casos.

Para la realización del estudio se han seleccionado dos ensayos clínicos para pacientes candidatos a trasplante autólogo, dos ensayos para pacientes no candidatos a trasplante realizados por el GEM y otros dos estudios internacionales promovidos por la industria farmacéutica para pacientes no candidatos a trasplante.

Tabla 1. Clasificación de ensayos clínicos según si el paciente es candidato a trasplante o no. Entre paréntesis se especifica cuál ha sido el tratamiento empleado en cada uno de los ensayos.

PARA CANDIDATOS A TRASPLANTE	PARA NO CANDIDATOS A TRASPLANTE
	FIRST (Rd)
GEM05MENOS65 (VTD vs TD vs VBMCP/VBAD/B)	GEM05MAS65 (VMP vs VTP vs VP)
GEM12MENOS65 (VRD+M vs VRD +M+Busulfán)	GEM10MAS65 (VMP + Rd secuencial vs alternado)
	VISTA (VMP)

A continuación, se exponen dos tablas comparativas con los criterios de inclusión y exclusión de cada uno de los ensayos clínicos.

Tabla 2. Criterios de inclusión comparativos de todos los ensayos incluidos. Ensayos para candidatos a trasplante: GEM05MENOS65 y GEM12MENOS65. Ensayos para no candidatos a trasplante: FIRST, GEM05MAS65, GEM10MAS65 y VISTA.

GEM05MENOS65	GEM12MENOS65	FIRST	GEM05MAS65	GEM10MAS65	VISTA
Capaz de entender requerimientos y firmar consentimiento informado (CI)					
Edad: 18-65 y candidato a trasplante autólogo (TASPE)		No candidato a TASPE	Edad > 65 años.	Edad > 65 años, no candidato a TASPE	Edad > 65 años, no candidato a TASPE
Escala de estado funcional ECOG ≤ 2					
Paciente de nuevo diagnóstico y con sintomatología CRAB: hipercalcemia, fracaso renal, anemia, lesiones líticas óseas					
Enfermedad medible: proteína monoclonal en suero	Enfermedad medible: proteína monoclonal en suero o plasmocitoma	Enfermedad medible: proteína monoclonal en suero	Enfermedad medible: proteína monoclonal en suero	Enfermedad medible: proteína monoclonal en suero	Enfermedad medible: proteína monoclonal en suero o plasmocitoma
Esperanza de vida > 3 meses			Esperanza de vida > 3 meses		
Plaquetas ≥ 50 000/μL	Plaquetas >100 000/μL		Plaquetas ≥ 50 000		
Hemoglobina ≥ 8			Hemoglobina ≥ 8		
Neutrófilos ≥ 1000/ μL			Neutrófilos ≥ 1000/ μL		
AST y ALT ≤ 2,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN)			AST y ALT ≤ 2,5*LSN		
Bilirrubina total ≤ 1,5*LSN	Bilirrubina dentro del LSN		Bilirrubina total ≤ 1,5*LSN		
Creatinina sérica ≤ 2 mg/dL			Creatinina sérica ≤ 2 mg/dL		
Utilización de 2 métodos anticonceptivos durante todo el tratamiento, 1 mes antes y después.		Utilización de método anticonceptivo durante todo el tratamiento.		Utilización de método anticonceptivo durante todo el tratamiento.	Utilización de método anticonceptivo durante todo el tratamiento.

Tabla 3. Criterios de exclusión comparativos de todos los ensayos incluidos.

GEM05MENOS65	GEM12MENOS65	FIRST	GEM05MAS65	GEM10MAS65	VISTA
Mieloma no secretor	Mieloma no secretor y sin plasmocitomas		Enfermedad no medible	Enfermedad no medible	
Tratamiento previo del mieloma					
Neuropatía periférica grado ≥ 2					
Hipersensibilidad al bortezomib, ácido bórico, manitol o talidomida	Hipersensibilidad al bortezomib, ácido bórico, manitol o lenalidomida		Hipersensibilidad al bortezomib, ácido bórico o manitol	Hipersensibilidad al bortezomib, ácido bórico, manitol o lenalidomida	Alergia al boro o manitol
Que hayan recibido otro agente en investigación en el mes previo			Que hayan recibido otro agente en investigación en el mes previo		
Infarto agudo de miocardio (IAM) < 6 meses, NYHA III-IV, insuficiencia cardiaca (IC), angina no controlada, arritmias ventriculares no controladas o isquemia aguda en EKG o trastornos del sistema de conducción.		Amiloidosis primaria AL o mieloma complicado por amiloidosis.	IAM últimos 6 meses, NYHA III-IV, IC, angina no controlada, arritmias ventriculares no controladas o isquemia aguda detectada en EKG o trastornos del sistema de la conducción.		IAM últimos 6 meses, angina no controlada, amiloidosis cardiaca o enfermedad pericárdica.
Serología + VHB, VHC o VIH		Serología + VHA, VHB, VHC, VIH	Serología + VHB, VHC o VIH		
Paciente sometido a cirugía mayor en el último mes.				Enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda o pericárdica.	Paciente sometido a cirugía mayor en el último mes.
		Neoplasia últimos 5 años.		Neoplasias en los últimos 5 años.	
		Enfermedad orgánica grave que pueda repercutir en los resultados		Enfermedad orgánica grave que pueda repercutir en los resultados	
		Contraindicación para terapia antitrombótica		Contraindicación para terapia antitrombótica	
		Plaquetas $\leq 50000/\mu\text{L}$			Plaquetas $\leq 50000/\mu\text{L}$
		Neutrófilos $\leq 1000/\mu\text{L}$			Neutrófilos $\leq 750/\mu\text{L}$
					Hemoglobina $\leq 7,5$
		AST y ALT $\geq 3^*\text{LSN}$			AST y ALT $\geq 2,5^*\text{LSN}$
		Requerimiento de diálisis.			Bilirrubina $\geq 1,5^*\text{LSN}$

La población a estudio se compone de los pacientes diagnosticados de MM en el HUA desde el 1 de enero de 2011 hasta el 1 enero de 2017. Se ha incluido en el estudio a todo paciente con MM que haya otorgado el consentimiento informado para consultar su Historia Clínica.

Se han revisado las Historias Clínicas de todos los pacientes que han otorgado la autorización para participar y de los pacientes fallecidos en el momento del análisis con el objetivo de comprobar si hubieran cumplido o no los criterios de inclusión o exclusión para participar en el estudio en el momento del diagnóstico.

4. RESULTADOS

En el estudio realizado en el Hospital Universitario de Álava, se han diagnosticado 126 pacientes de MM, de los cuales 94 (75% de la muestra) han sido incluidos en el estudio final. De ellos, 39 han fallecido durante el estudio y 55 han firmado el CI. De la muestra estudiada, el 51% son hombres y el 49% mujeres y la mediana de edad al diagnóstico ha sido de 73 años (intervalo 36-88 años). Las principales características de los pacientes se detallan en la **Tabla 4**. De modo general, la mediana de tiempo hasta la primera progresión (SLP) es de 36 meses, mientras que la supervivencia global (SG) es de 42,5 meses (**Figuras 1 y 2**).

Tabla 4. Resumen de datos generales logrados en el estudio.

TOTAL		94
Mediana edad (rango)		73 años (36-88)
ECOG promedio		1-2
Plasmocitoma		21 (22%)
Candidato a TASPE		33 (35%)
Daño renal	Mediana Cr (% insuficiencia renal)	1 mg/dL (37%)
	% debut con diálisis	6%
Respuesta alcanzada	Respuesta completa	26 (28%)
	Muy buena respuesta parcial	11 (12%)
	Respuesta parcial	25 (27%)
	Enfermedad estable	11 (12%)
	Progresión	1 (1%)

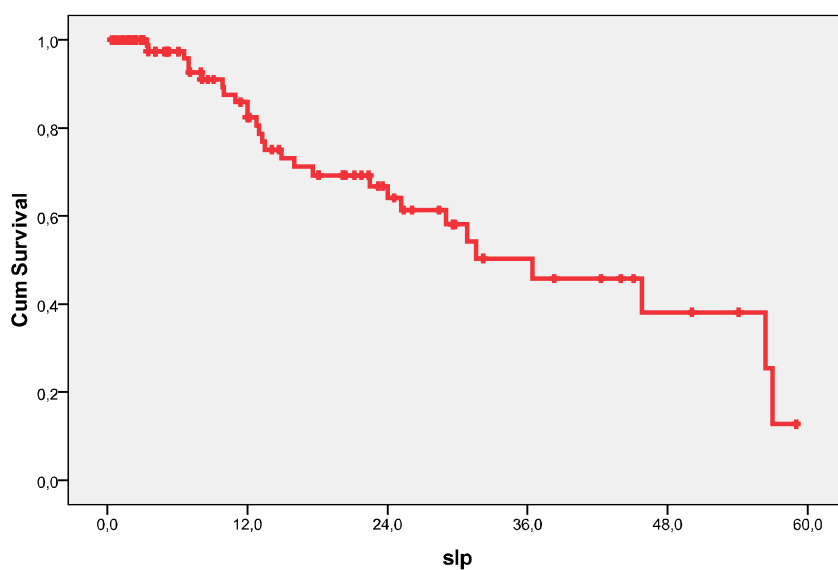


Figura 1. Análisis de supervivencia con curva de Kaplan-Meier. La supervivencia libre de progresión es de 36 meses.

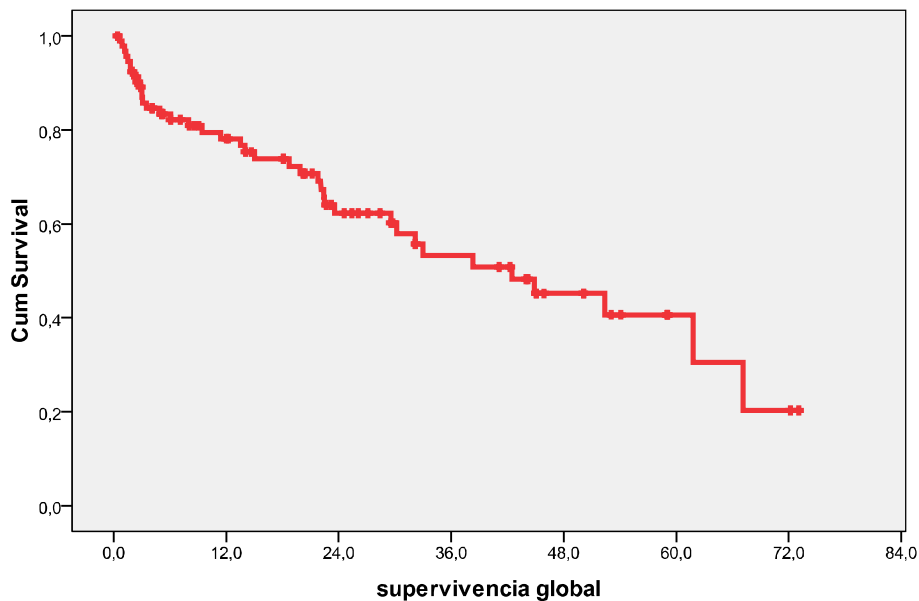


Figura 2. Análisis de supervivencia con curva de Kaplan-Meier. La supervivencia global es de 42,5 meses.

A continuación, se analizan los resultados en función de la realización o no de trasplante.

4.1. PACIENTES CANDIDATOS A TRASPLANTE

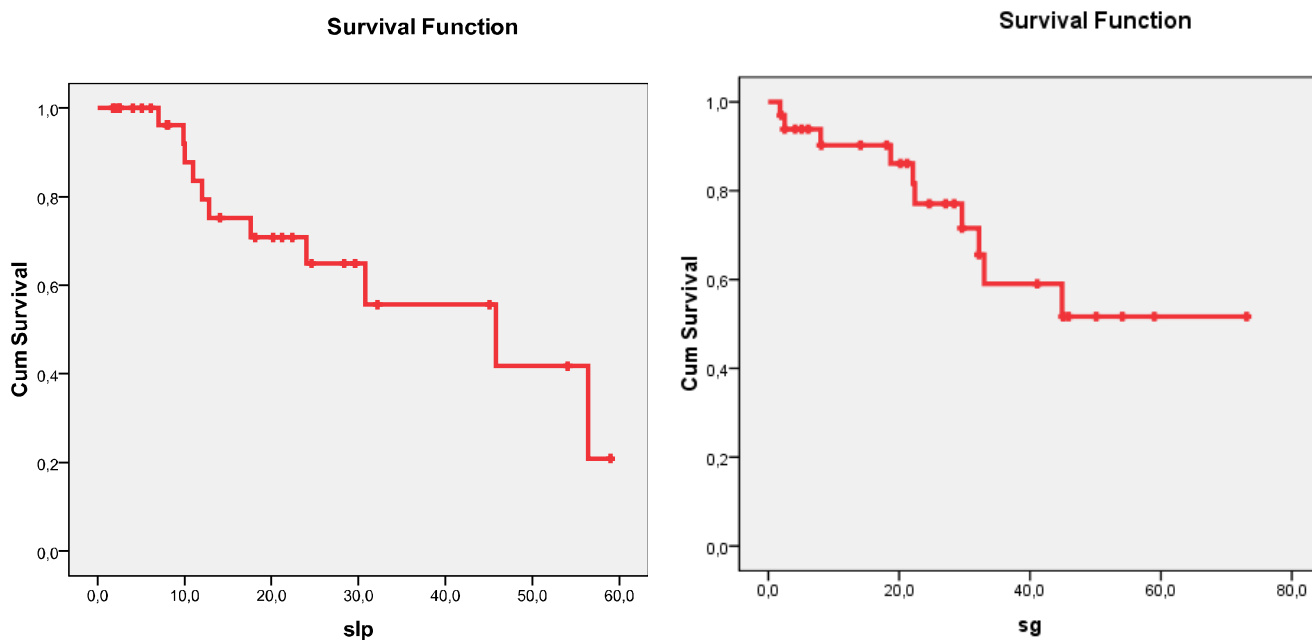
El 35% de la muestra (33 pacientes) se ha considerado candidata a recibir TASPE. Ha obtenido un ECOG promedio de entre 0 y 1 y la supervivencia global a seis años ha sido del 51%. Las características de los pacientes y la comparación con los estudios publicados para candidatos a trasplante (GEM05MENOS65 [14]) se detallan a continuación, en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Tabla-resumen de los pacientes candidatos a trasplante. Se compara la muestra del HUA con la muestra del GEM. Observación: el GEM12MENOS65 también corresponde a esta categoría, pero los resultados de dicho ensayo todavía no han sido publicados.

		MUESTRA HUA	GEM05MENOS65
TOTAL		33	386
Sexo	Masculino	15 (45%)	207 (54%)

	Femenino	18 (55%)	170 (44%)
Mediana de edad (rango)		61 años (36-69 años)	56 años
Cadena pesada	IgG	15 (45%)	233 (60%)
	IgA	8 (24%)	85 (22%)
	IgM	1 (3%)	2 (1%)
	Bence-Jones	5 (15%)	57 (15%)
	No secretor u uoligosecretor	4 (12%)	Quedan excluidos del ensayo
Cadena ligera	Kappa	20 (61%)	Campos no especificados
	Lambda	12 (36%)	
Plasmocitoma		9 (27%)	66 (17%)
Creatinina > 2mg/dL		7 (21%)	Quedan excluidos del ensayo
Respuesta alcanzada	RC	10 (30%)	70 (18%)
	MBRP	5 (15%)	55 (14%)
	RP	5 (15%)	97 (25%)
	EE	6 (18%)	30 (7%)
	Progresión	0 (0%)	42 (11%)
	No valorable	7 (21%) ^a	4 (1%) ^b
SLP		45 meses	33,1 meses
SG		60% a los 4 años	74% a los 4 años

^a Paciente de reciente diagnóstico. ^b Paciente que fallece precozmente o que abandona el estudio.



Figuras 3 y 4. Curva de Kaplan-Meier para SLP (Figura 3) y SG (Figura 4) en pacientes candidatos a trasplante.

Como se observa en la **Tabla 5** y en las **Figuras 3 y 4**, la mediana de edad de la muestra recogida en el HUA es de 61 años; lo cual dista en cinco años de la mediana de edad del ensayo del GEM (56 años). Sin embargo, aun existiendo esa diferencia en la edad de reclutamiento, la supervivencia libre de progresión que muestran los pacientes del HUA (todos los pacientes incluidos en este grupo han seguido un esquema de tratamiento basado en bortezomib; la mayoría VCd) supera en 12 meses a la del ensayo.

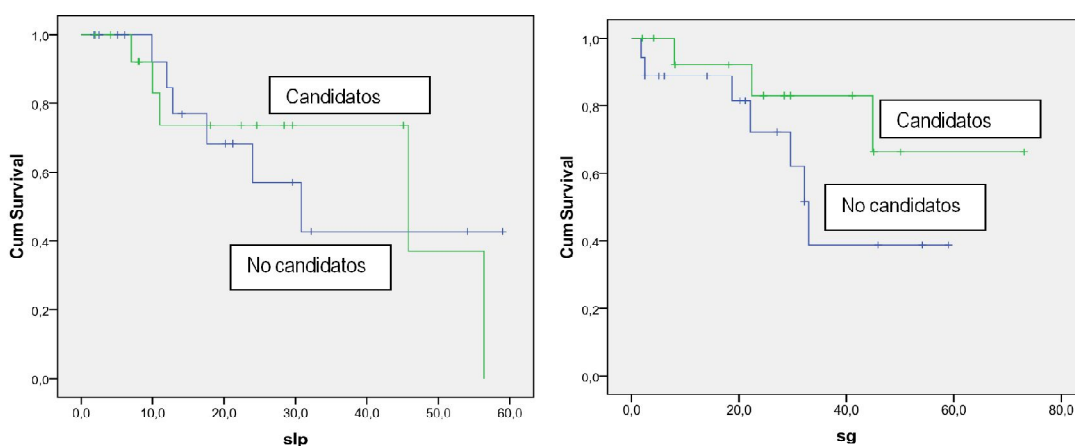
Es importante destacar que en la muestra del Hospital Universitario de Álava, el 24% (8 pacientes) de los pacientes candidatos a trasplante superan los 65 años.

Además, al analizar la respuesta obtenida tras el tratamiento, se puede observar que en la muestra del HUA un 30% consigue remisión completa y otro 30% remisión parcial (15% con muy buena respuesta parcial y el otro 15% con respuesta parcial), es decir, un 60% de pacientes responde al tratamiento. Asimismo, un 20% de la muestra no ha podido ser evaluada por haber iniciado recientemente el tratamiento. En el ensayo del GEM, en cambio, un mayor porcentaje consigue respuesta parcial

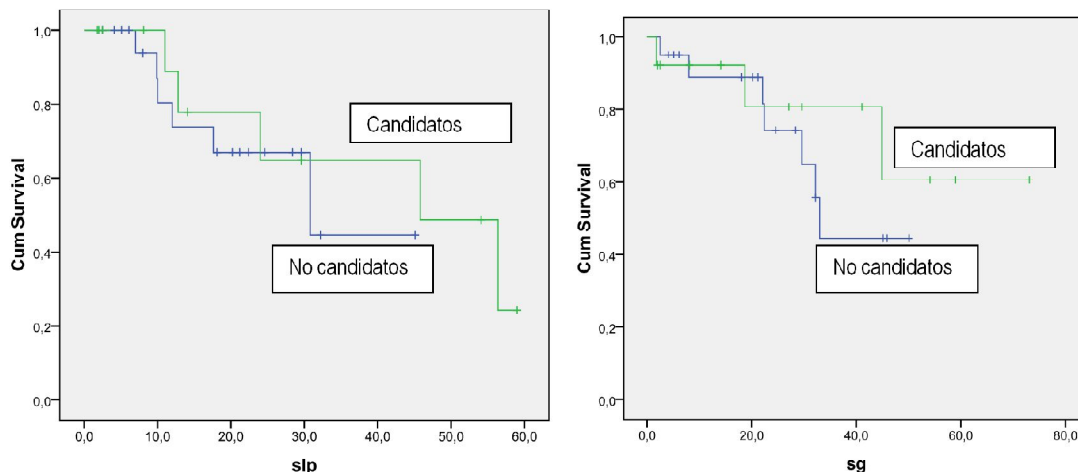
pero menos pacientes obtienen respuesta completa. En total, un 57% de los pacientes del GEM responde al tratamiento.

En cuanto a la insuficiencia renal, un 21% de los pacientes diagnosticados en el HUA debutaron con una creatinina superior a 2 mg/dL, lo que constituye en sí mismo un criterio de exclusión en el ensayo del GEM. Es decir, el 21% de los pacientes de nuestra muestra hubieran sido excluidos de estos ensayos por la insuficiencia renal.

Para finalizar, se ha comparado la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global de los pacientes mediante curvas de supervivencia (curvas de Kaplan-Meier) verificando si los pacientes que hubieran sido candidatos a participar en los ensayos habrían tenido diferente evolución que los que no lo eran. En primer lugar se expondrán los resultados del GEM05MENOS65 y en segundo lugar los del GEM12MENOS65:



Figuras 5 y 6. Ensayo GEM05MENOS65. Los pacientes candidatos a participar en el ensayo muestran una mayor SLP y SG que los que no lo son.



Figuras 7 y 8. GEM12MENOS65. Los pacientes candidatos a participar en este ensayo tienen una mayor SLP y SG que los no candidatos a participar.

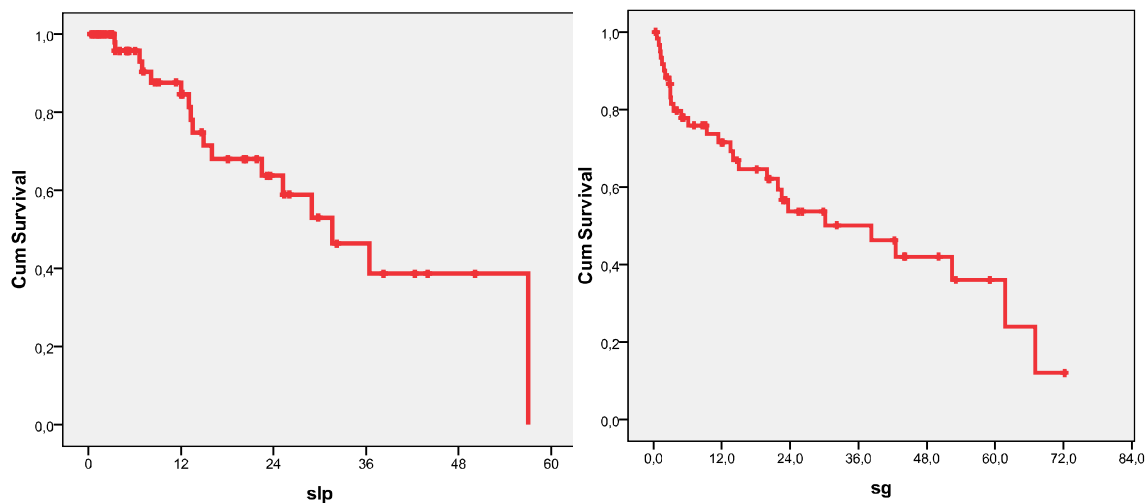
4.2. PACIENTES NO CANDIDATOS A TRASPLANTE

El 65.6% del total de la muestra (61 pacientes) no ha sido candidato a TASPE. Ha obtenido un ECOG medio que se aproxima a 2. Las principales características de los pacientes y la comparación con los estudios publicados para no candidatos a trasplante (FIRST (Lenalidomida) [15], GEM05MAS65 [16], GEM10MAS65 [17] y VISTA [18]) se detallan en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Tabla-resumen de los pacientes no candidatos a trasplante. Se compara nuestra muestra con la muestra del FIRST, GEM05MAS65, GEM10MAS65 y VISTA.

		MUESTRA HUA	FIRST	GEM05MAS65	GEM10MAS65	VISTA
TOTAL PACIENTES		61	1623	260	233	682
Sexo	Masculino	34 (56%)	854 (52%)	130 (50%)	No especificado	341 (50%)
	Femenino	27 (44%)	769 (48%)	130 (50%)		341 (50%)
Mediana de edad (rango)		77 años (55-88 años)	73 años (40-92 años)	73 años (68-77 años)	75 años (65-89 años)	71 años

Cadena pesada	IgG	39 (64%)	1015 (63%)	153 (59%)	106 (46%)	430 (63%)
	IgA	18 (30%)	403 (25%)	79 (30%)	44 (29%)	170 (25%)
	IgM	0 (0,00%)	5 (0,3%)	No especifica		7 (1%)
	Bence-Jones	2 (3%)	157 (10%)	18 (7%)	24 (10%)	55 (8%)
	No secretor u oligosecretor	2 (3%)	Quedan excluidos del ensayo			
Cadena ligera	Kappa	35 (57%)	Campos no especificados			
	Lambda	25 (41%)				
Plasmocitoma		12 (20%)	No especificado			
Daño renal (CICr)	>60	35 (57%)	844 (52%)	No se contempla	No se contempla	314 (46%)
	30-60	17 (28%)	632 (39%)			334(49%)
	<30	9 (15%)	147 (9%)			38 (5%)
Respuesta alcanzada	RC	16 (26%)	199 (12%)	62 (24%)	95 (41%)	33%
	MBRP	5 (8%)	411 (25%)	26 (10%)	51 (20%)	8%
	RP	20 (33%)	522 (32%)	121 (47%)	36 (14%)	33%
	EE	4 (7%)	357 (21%)	25 (10%)	7 (3%)	23%
	Progresión	1 (2%)	38 (2%)	4 (2%)	32 (13%)	1%
	No valorable	15 (25%)	88 (5%)	No se recoge	12	14 (2%)
SLP		31,6 meses	22,5 meses	31 meses	33 meses	24 meses
SG		50% a los 3 años	70% a los 3 años	70% a los 3 años	72% a los 3 años	87% a los 16,5 meses



Figuras 9 y 10. Curva de Kaplan-Meier para observar SLP y SG en pacientes no candidatos a trasplante.

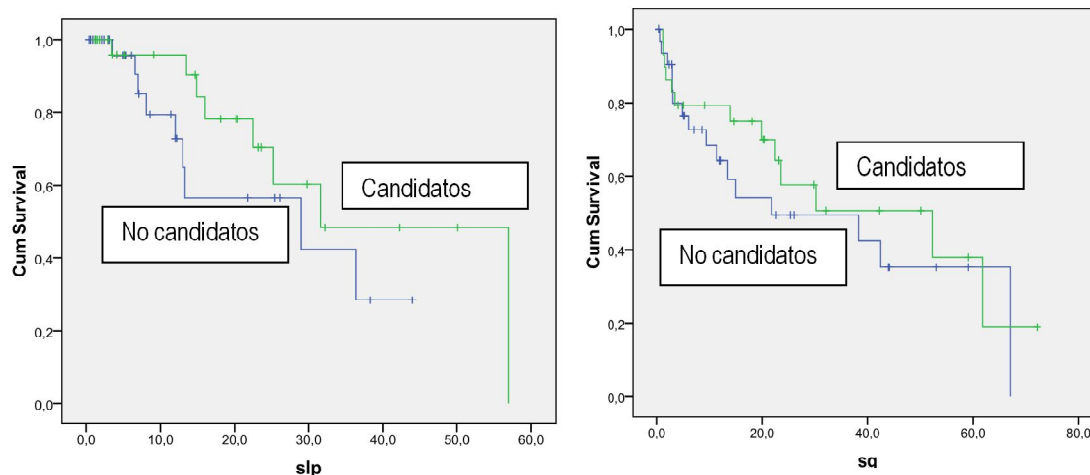
En conclusión, desglosando los datos más llamativos de la **Tabla 6** y de las **Figuras 9 y 10**, se observa, de manera similar a lo comentado en el apartado anterior, un desfase etario de alrededor de cinco años entre la muestra del HUA y los resultados de los ensayos. El estudio cuya mediana de edad se aproxima más a la muestra del HUA (77 años) es el GEM10MAS65, que se posiciona con una mediana de edad de 75 años. No obstante, los resultados de supervivencia apenas difieren de los estudios comparados. La SLP de los pacientes del HUA es equiparable a la lograda en los ensayos clínicos, incluso superior comparada con los ensayos promovidos por la industria farmacéutica. Sin embargo, la supervivencia global es menos prolongada que la de los ensayos. En estos casos, el esquema de tratamiento seguido por los pacientes del HUA ha sido VMP principalmente.

En cuanto a la respuesta al tratamiento, el 26% de los pacientes diagnosticados en el HUA han logrado alcanzar RC, cifra superada por el ensayo VISTA, que obtiene un 33% de remisiones completas y por el GEM10MAS65, con un 41%. Comparando con nuestra muestra, todos los ensayos clínicos logran un mayor porcentaje de remisiones parciales y muy buenas respuestas al tratamiento. En total, de todos los pacientes tratados en el HUA, el 67% responde al tratamiento (hay que tener en cuenta que un 25% de la muestra del HUA no es valorable por haber iniciado

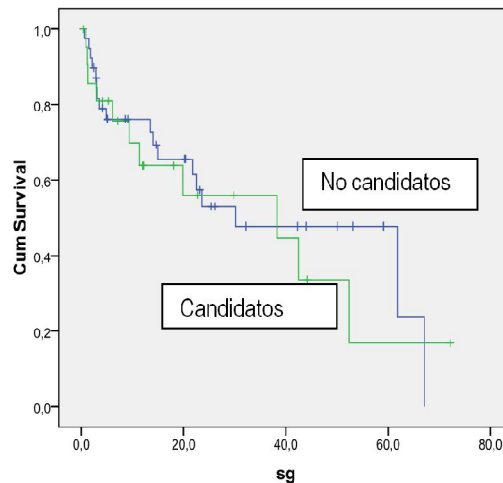
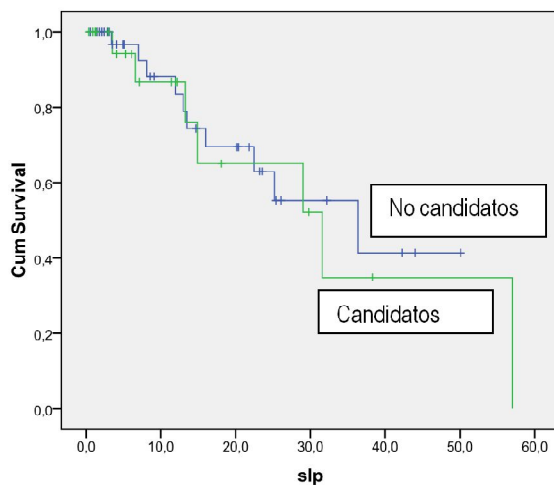
tratamiento recientemente), mientras que de las muestras de los ensayos clínicos el de menor respuesta es el FIRST con un 69% y el de mayor, el GEM05MAS65 con un 81% de respuestas al tratamiento.

Por otro lado, los datos de aclaramiento de creatinina advierten de que más del 40% de los pacientes con mieloma múltiple cursan con cierto grado de daño renal.

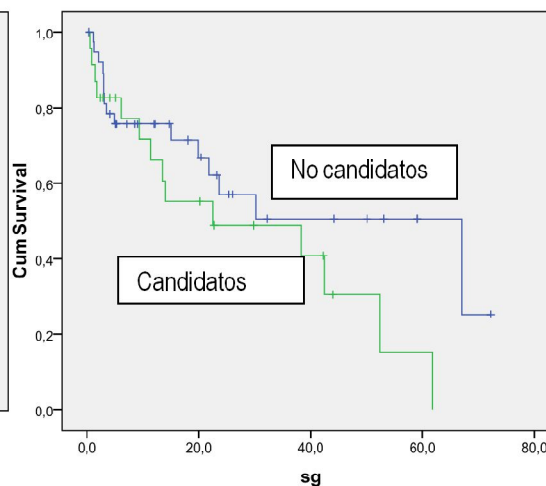
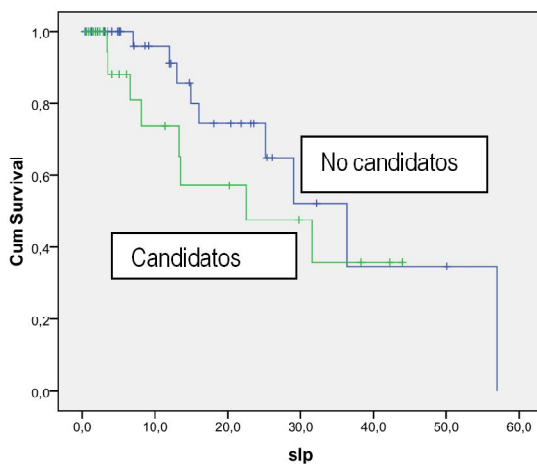
Como en el apartado anterior, se ha comparado la SLP y la SG de todos los pacientes, verificando si los candidatos a participar en ensayos tendrían diferente evolución que los que no lo son. Se expondrán los resultados en el siguiente orden: FIRST, GEM05MAS65, GEM10MAS65 y, por último, VISTA.



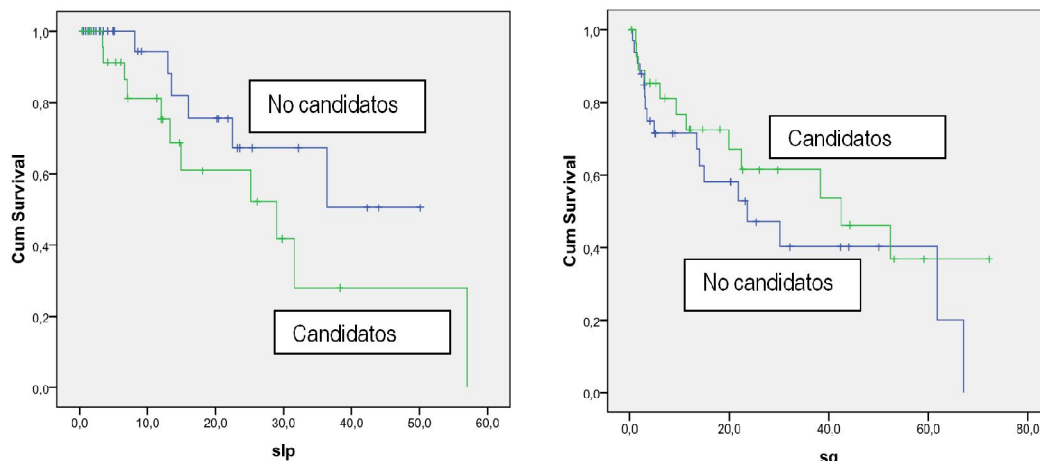
Figuras 11 y 12. Estudio FIRST: los pacientes candidatos a participar en los ensayos tienen una mayor SLP y SG que los que no lo son.



Figuras 13 y 14. Estudio GEM05MAS65: en este caso, las curvas de los dos grupos de pacientes están bastante superpuestas, mostrando una evolución similar, aunque la curva de los no candidatos es algo superior a la de los candidatos.



Figuras 15 y 16. GEM10MAS65. Continuando con la tendencia de las Figuras 13 y 14, los pacientes no candidatos a participar en ensayos muestran una mejor evolución que los candidatos.



Figuras 17 y 18. VISTA. En este caso, la SLP muestra una evolución notablemente superior en los no candidatos a participar en los ensayos, mientras que la SG es mejor en los candidatos.

4.3. VERIFICACIÓN DE LA VALIDEZ EXTERNA DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Uno de los objetivos de este estudio es valorar qué porcentaje de pacientes cumpliría los criterios para ingresar en un ensayo clínico, y de esta manera corroborar la validez externa de cada ensayo.

Tabla 7. Porcentaje de pacientes que podrían ser incluidos en ensayos clínicos diseñados por el GEM y por la industria farmacéutica.

		CUMPLIRÍAN CRITERIOS	%
CANDIDATOS A TASPE	GEM05MENOS65	15 / 33	45%
	GEM12MENOS65	16 / 33	48%
NO CANDIDATOS A TASPE	FIRST	29 / 61	48%
	GEM05MAS65	25 / 61	41%
	GEM10MAS65	24 / 61	39%
	VISTA	28 / 61	46%

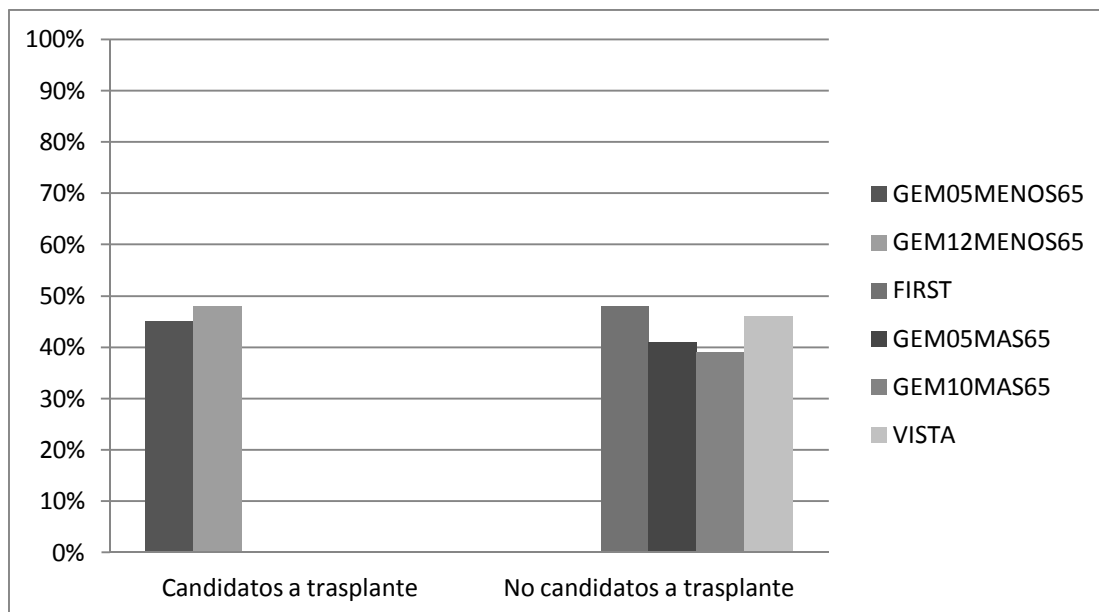


Figura 19. Representación gráfica de los valores obtenidos en la tabla. Ninguno de los ensayos supera el 50% de elegibilidad.

Respecto a la **Tabla 7** y **Figura 19**, podemos decir que generalmente, los ensayos clínicos acogerían a uno de cada dos pacientes diagnosticados en la práctica clínica habitual, y en algunos casos, (GEM05MAS65 y GEM10MAS65) la cifra descendería a casi uno de cada tres pacientes.

5. DISCUSIÓN

Es indudable que en los últimos años la investigación y el desarrollo de los nuevos fármacos antitumorales han permitido incrementar las opciones terapéuticas y la supervivencia del cáncer. La aprobación de nuevos tratamientos viene avalada por la evidencia de su superioridad respecto a la de los tratamientos convencionales. Sin embargo, la adopción de nuevos tratamientos obliga a una correcta interpretación de los resultados de los ensayos clínicos, así como a la elaboración de estrategias terapéuticas coherentes.

En relación con el mieloma múltiple es necesario discriminar entre los pacientes que son candidatos a recibir un trasplante autólogo como consolidación a la quimioterapia de los que no lo son. De manera aleatoria, los ensayos clínicos utilizan

como punto de corte para considerar a un individuo candidato a trasplante la edad de 65 años, independientemente de sus características personales. En la práctica clínica, en cambio, es habitual la realización del trasplante hasta los 70 años aproximadamente, aunque se valora minuciosamente el buen estado funcional y las comorbilidades de los pacientes.

De manera global, se puede observar cómo los pacientes que participan en todos los ensayos clínicos revisados, tanto para candidatos como para no candidatos a trasplante, tienen una mediana de edad significativamente más baja que la de la población del HUA, pudiendo haber una diferencia de hasta seis años. Esta diferencia etaria puede ser la responsable de que la población real sea más frágil y tenga una mayor morbilidad que los pacientes más jóvenes seleccionados para los ensayos. Así mismo, se plantea la duda de si los resultados, tanto de respuesta al tratamiento, como de supervivencia, son extrapolables a la población general.

Una de las conclusiones que se extraen del ensayo GEM10MAS65, cuya mediana de edad es de 75 años (mucho más cercana a la mediana de la población real que los demás ensayos) es que los resultados son sorprendentemente buenos en los pacientes de entre 65 y 75 años. Este hallazgo apoya la teoría de que la restricción etaria puede mejorar la respuesta al tratamiento, y en general, la supervivencia de estos pacientes.

No obstante, de la muestra del HUA cabe destacar que hay una supervivencia media parecida a la de los ensayos clínicos. En el grupo de pacientes candidatos a trasplante, la supervivencia libre de progresión es incluso más prolongada que en los ensayos, siendo la supervivencia global mínimamente inferior. En los no candidatos a trasplante, tanto las respuestas al tratamiento como la SLP y la SG son inferiores a los resultados logrados en los ensayos, probablemente justificado por la comorbilidad aumentada de nuestra muestra, así como por la edad más avanzada. Además, la limitada población de la que disponemos dificulta la obtención de conclusiones certeras.

Uno de los aspectos más comprometidos en relación a la extrapolación de los ensayos clínicos a la población real es la relativa a las comorbilidades. En el caso del mieloma múltiple, la insuficiencia renal es la comorbilidad más excluyente (en nuestra población, un 20%). Llama la atención que uno de los criterios que marca la

necesidad de tratamiento sea a su vez un motivo frecuente de exclusión. La presencia de otras comorbilidades como el antecedente cardiaco o bronquial patológico (13% en la población del HUA) también suponen un frecuente criterio de exclusión. Algunas de estas comorbilidades (la insuficiencia renal, hepática, etc.) pueden implicar diferencias en la eficacia de los nuevos tratamientos a causa de modificaciones en la farmacocinética y farmacodinámica de los fármacos. Este hecho puede alterar el perfil de seguridad del fármaco (toxicidad, interacciones, pautas de administración, etc.), y a su vez comprometer la seguridad del paciente.

Los avances biotecnológicos y el conocimiento de la fisiopatología del cáncer han permitido incrementar las opciones de tratamiento y mejorar la supervivencia de los pacientes, en algunos casos llegando a cronificar la enfermedad, lo que implica un incremento del coste de los tratamientos oncológicos.

Finalmente, la traslación de los resultados de un entorno controlado a la realidad clínica no es sencilla y en ocasiones puede ser controvertida. En nuestro medio, el 45-50% de los pacientes diagnosticados podrían participar en los ensayos diseñados para pacientes candidatos a trasplante (GEM05MENOS65 y GEM12MENOS65). En cuanto a los pacientes no candidatos a trasplante, observamos cómo los criterios de inclusión en los ensayos clínicos de la industria farmacéutica (FIRST y VISTA) son más laxos que los del Grupo Español del Mieloma (GEM05MAS65 y GEM10MAS65), pudiendo llegar a reducirse hasta el 40% de los pacientes, debido a que en estos ensayos se aumentó la rigidez del criterio que define la enfermedad medible.

6. CONCLUSIÓN

El objetivo principal de este estudio era demostrar la validez externa de los ensayos clínicos. Se ha comprobado que menos de la mitad de los pacientes diagnosticados de esta enfermedad cumplirían los criterios que se exigen para participar en un ensayo clínico y especialmente llamativo es que el Grupo Español del Mieloma sea más restrictivo que la industria farmacéutica.

En este estudio se postula que la validez externa se ve comprometida en todos los ensayos valorados. Al extrapolar los resultados de estos ensayos a la población

general, se observa que al aumentar la comorbilidad en estos pacientes de avanzada edad, ocurre una mayor toxicidad del tratamiento provocando la disminución de la calidad de vida y globalmente de la supervivencia.

Por otro lado, en lo referente al auge de las nuevas opciones de tratamiento, resulta problemático que el avance de la investigación pueda no dar lugar a una mejora en el tratamiento debido a la ausencia de una estrategia coherente para afrontar la heterogeneidad de la enfermedad, la escasez de ensayos estratégicos y el alto coste de los tratamientos. Es por ello que se hace necesaria la realización de estudios para detectar el mejor régimen de tratamiento y secuencia de terapias.

7. BIBLIOGRAFÍA

[1] Khorsan R, Crawford C. How to Assess the External Validity and Model Validity of Therapeutic Trials: A Conceptual Approach to Systematic Review Methodology. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine* 2014; 694804.

[2] Dekkers OM, Elm EV, Algra A, Romijn JA, Vandenbroucke JP. How to assess the external validity of therapeutic trials: a conceptual approach. *International Journal of Epidemiology* 2009;17:1-6.

[3] Khorsan R, Crawford C. How to Assess the External Validity and Model Validity of Therapeutic Trials: A Conceptual Approach to Systematic Review Methodology. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine* 2014:694804.

[4] Ford I, Norris J. Pragmatic Trials. *N Engl J Med* 2016 Aug 4; 375(5):454-63.

[5] Travers J, Marsh S, Williams M, Weatherall M, Caldwell B, Shirtcliffe P, et al. External validity of randomised controlled trials in asthma: to whom do the results of the trials apply? *Thorax* 2007;62:219-223

[6] Steg PG, López-Sendón J, López de Sa E, Goodman SG, Gore JM, Anderson FA, et al. External Validity of Clinical Trials in Acute Myocardial Infarction. *Arch Intern Med.* 2007; 167:68-73

- [7] Rajkumar SV, Kyle RA, Connor RF. Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis of multiple myeloma [monografía en Internet]. Mayo Clin: UpToDate; 2016 [acceso 20 de enero de 2017]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
- [8] Rajkumar SV, Kyle RA, Connor RF. Overview of the management of multiple myeloma [monografía en Internet]. Mayo Clin: UpToDate; 2016 [acceso 23 de diciembre de 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
- [9] Raza S, Safyan RA, Rosenbaum E, Bowman AS, Lentzsch S. Optimizing current and emerging therapies in multiple myeloma: a guide for the hematologist. *Ther Adv Hematol*. 2017 Feb; 8(2):55-70.
- [10] Bergin K, McQuilten Z, Moore E, Wood E, Spencer A. Myeloma in the Real World: What is really happening? *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 2016.
- [11] Costa LJ, Hari PN, Kumar SK. Differences between unselected patients and participants in multiple myeloma clinical trials in US: a threat to external validity. *Leukemia & lymphoma* 2016; 2827:2832.
- [12] Bergin K, McQuilten Z, Moore E, Wood E, Spencer A. Myeloma in the Real World: What Is Really Happening? *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 2016 Dec 26.
- [13] Moreau P, Rajkumar SV. Multiple myeloma - translation of trial results into reality. *The Lancet* 2016; 388(10040):111-113
- [14] European Medicines Agency [Internet]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/ema>. Cited 2017 March 13.
- [15] Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, Hernández D, López-Jiménez J, De la Rubia J, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood* 2012; 120 (5)
- [16] Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenziari A, Catalano J, Belch AR, Cavo M et al. Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients with Myeloma. *N Engl J Med* 2014; 371:906-17

[17] Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, Gutiérrez N, Teruel AI, De Paz R, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *The Lancet* 2010; 11:934-41.

[18] Mateos MV, Martínez-López J, Hernandez MT, Ocio EM, Rosiñol L, Martínez R, et al. Sequential vs alternating administration of VMP and Rd in elderly patients with newly diagnosed MM. *Blood* 2016; 127 (4):420-425

[18] San Miguel JF, Schlag R, Khuageva N, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M et al. Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2008; 359:906-17