EVALUACIÓN Y PREDICCIÓN DE RESULTADOS EN SALUD: APLICACIÓN AL MIELOMA MÚLTIPLE.

Beatriz Guglieri-López[1]

Dirk Jan Moes[2], Begoña Porta-Oltra[1], Mónica Climente-Martí[1], Matilde Merino-Sanjuán[3]

[1]SERVICIO DE FARMACIA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DOCTOR PESET. VALENCIA. SPAIN.
[2]DEPARTMENT OF CLINICAL PHARMACY AND TOXICOLOGY. LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER. LEIDEN. THE NETHERLANDS.
[3]DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA, FACULTAD DE FARMACIA, UNIVERSIDAD DE VALENCIA. MOLECULAR RECOGNITION AND TECHNOLOGICAL DEVELOPMENT INSTITUTE, CENTRO MIXTO UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE VALENCIA-UNIVERSIDAD DE VALENCIA, VALENCIA, SPAIN.

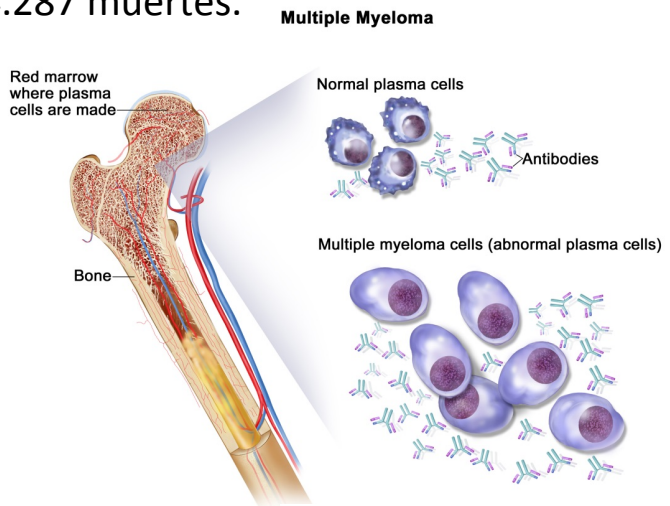
INTRODUCCIÓN

Mieloma múltiple → neoplasia de células plasmáticas caracterizada por:

- proliferación clonal de células plasmáticas malignas en médula ósea
- proteína monoclonal en sangre y/o orina
- disfunción orgánica.

Segunda neoplasia hematológica más frecuente (10%), siendo el linfoma no Hodgkin la más frecuente.

Incidencia en Europa → 38.928 casos en 2012, con 24.287 muertes.



Manifestaciones clínicas:

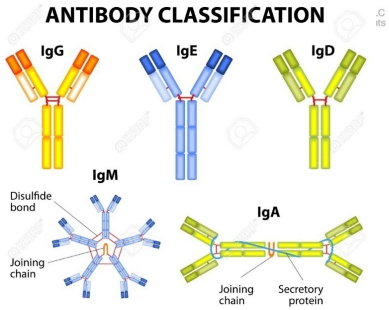
- Anemia (70%).
- Fallo renal (30%).
- Lesiones óseas (60-80%).
- Hipercalcemia (30%).

Tipo de proteína monoclonal:

IgG (60%)
IgA (25-30%)
IgD (2%)
IgE e IgM (<1%)

Tipo de cadena ligera:

Kappa
Lambda



INTRODUCCIÓN

LENALIDOMIDA

- En combinación con dexametasona para pacientes con mieloma múltiple que hayan sido tratados previamente [FDA 2006, EMEA 2007].

- Para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple no tratado previamente que no son candidatos a trasplante.

- Síndrome mielodisplásico.

POSOLOGÍA

Dosis de inicio: 25 mg una vez al día, oral los días 1-21 de cada ciclo de 28 días.

Manejo de toxicidad

Dosis de inicio	25 mg/día
Nivel de dosis 1	15 mg/día
Nivel de dosis 2	10 mg/día
Nivel de dosis 3	5 mg/día

Insuficiencia renal

Aclaramiento creatinina (Clcr)	Dosis recomendada
50-30 mL/min	10 mg/día
<30 mL/min, no requiere diálisis	15 mg c/48h
<30 mL/min, requiere diálisis	5 mg/día. En los días de diálisis, la dosis debe ser administrada despúes de la diálisis.

OBJETIVO

Hasta la fecha, ningún estudio ha evaluado ni cuantificado factores de riesgo de progresión durante el tratamiento con lenalidomida, o el efecto de la exposición a lenalidomida sobre el riesgo de progresión.

Objetivo

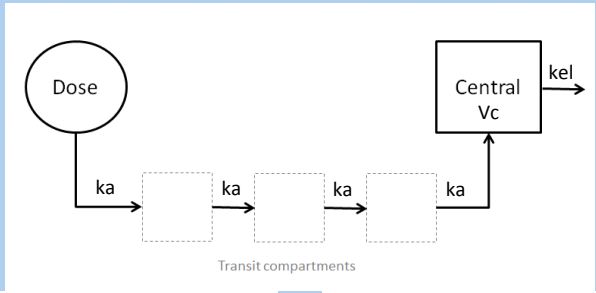
- Desarrollar un modelo de supervivencia paramétrico para describir el tiempo hasta la progresión del mieloma múltiple en pacientes tratados con lenalidomida.

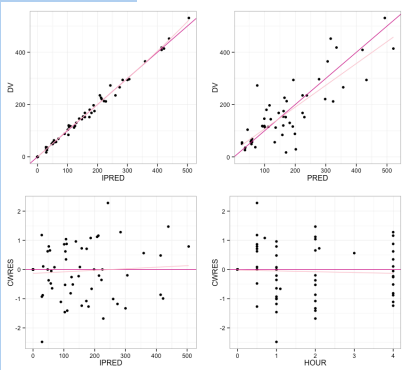
- Identificar potenciales factores de riesgo de progresión, como la exposición a lenalidomida.

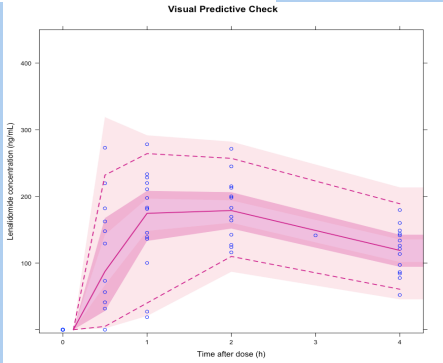
MÉTODOS

Se incluyeron pacientes adultos (>18 años) diagnosticados de mieloma múltiple en tratamiento con lenalidomida (Revlimid®, Celgene Europe Ltd, Uxbridge, United Kingdom) hasta progresión.

Modelo farmacocinético poblacional







→ CL/F

→ V/F

AUC y C_{max}
de lenalidomida

MÉTODOS

DESARROLLO DEL MODELO DE SUPERVIVENCIA PARAMÉTRICO

Se registró el tiempo hasta la progresión durante el tratamiento con lenalidomida.

Los pacientes que no progresaron o los que suspendieron lenalidomida por otras razones (efectos adversos, intolerancia) fueron tratados como censurados.

El desarrollo del modelo se llevó a cabo en 2 pasos:

(1) Modelo estructural;

(2) Adición de covariables como factores de riesgo de progresión.

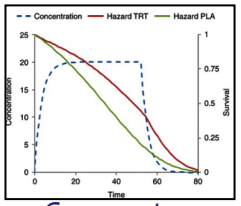
VENTAJAS FRENTE AL ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA NO PARAMÉTRICO

- ✓ Permite la inclusión de factores de riesgo (covariables) que cambian con el tiempo
- ✓ Permite realizar simulaciones basadas en el modelo final.

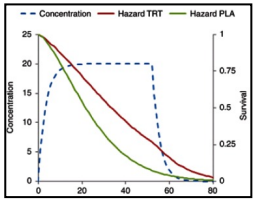
MÉTODOS

DESARROLLO DEL MODELO DE SUPERVIVENCIA PARAMÉTRICO

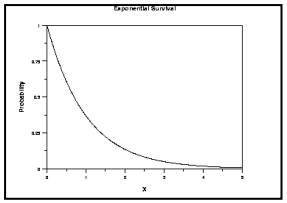
1) El modelo estructural se construyó explorando diferentes funciones de riesgo h(t): Weibull, exponencial, Gompertz, log-logistica y log-normal. $S(t) = e^{-\int_0^t h(t)\cdot dt}$



Gompertz



Weibull



Exponential

2) Adición de covariables: inclusión-exclusión secuencial por pasos.

Se evaluó la influencia de las siguientes variables como factores de riesgo de progresión:

- **Edad**
- **Sexo**
- **Peso**
- **Talla**
- **Creatinina sérica**
- **Aclaramiento de creatinina**
- **Nivel plasmático de inmunoglobulina**
- **Beta-2-microglobulina sérica**
- **Hemoglobina**
- **Calcio**
- **Albúmina**
- **Calcio corregido por albúmina**
- **C_{max}**
- **AUC**
- **Tipo de proteína monoclonal (IgG, IgA, Bence-Jones)**
- **Tipo de cadena ligera (kappa o lambda)**
- **Trasplante de progenitores hematopoyéticos previo a lenalidomida**
- **Expresión de CD138, CD38, CD56, CD19 y CD45 en células de mieloma**
- **Anormalidades citogenéticas en p53 (17p13), Rb1 (13q14) o IGH/FGFR t(4;14)**

MÉTODOS

DESARROLLO DEL MODELO DE SUPERVIVENCIA PARAMÉTRICO

Nonlinear mixed effect modelling

- **NONMEM** v7.3
- **PsN** toolkit 3.4.2
- **Pirana** version 2.8.0

Los resultados fueron analizados empleando **R** (v2.15.2) y **RStudio** (v0.97.248; Boston, MA, USA).

EVALUACIÓN DEL MODELO FINAL

Bootstrap no paramétrico.

Visual predictive check: corresponde a la curva de supervivencia de Kaplan-Meier de los datos observados con el intervalo de predicción del 95% basado en los datos simulados con el modelo final (200 replicas).

RESULTADOS

- 54 pacientes fueron incluidos en el análisis.

- 26 eventos (24 progresiones y 2 muertes por progresión).

- El periodo máximo de seguimiento fue de 1000 días.

- 5 pacientes sufrieron efectos adversos que precisaron la suspensión del tratamiento.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes incluidos (I).

	Median	Range
Age (years)	71	49-86
Weight (kg)	68	48-109
Height (cm)	160	145-182
BSA (m^2)	1.7	1.4-2.3
Creatinine (mg/dL)	0.94	0.7-4.03
Creatinine clearance (mL/min)	72.7	12.5-120.8
Immunoglobulin (g/dL)	1200	59-7520
β-2-microglobullin (mcg/mL)	3.0	2-11
Hemoglobin (g/dL)	11	6.2-15.9
Serum calcium (mg/dL)	9.0	7.1-11.3
Serum albumin (g/dL)	3.8	2.0-4.5
AUC (µg.h/L)	1110	291-2670
Cmax (ng/mL)	298	60-1150

Table 2. Demographic characteristics of patients included in the study (II).

	Number of patients (%)
Gender	
Male	25 (46%)
Female	29 (54%)
Ethnicity	
Caucasian	54 (100%)
Type of monoclonal protein	
IgG	34 (63%)
IgA	17 (31%)
Bence-Jones	2 (4%)
Non-secretor	1 (2%)
Type of free-light chain	
Kappa	33 (61%)
Lambda	20 (37%)
Non-secretor	1 (2%)
Hematopoietic stem cell transplantation previous to lenalidomide treatment	
Yes	35 (65%)
No	19 (35%)
Line of treatment	
First line	2 (4%)
Second line	26 (48%)
Third line	20 (37%)
Fourth line	4 (7%)
Fifth line	2 (4%)
Myeloma cells expression status of:	
CD138+	13 (47%)
CD38+	17 (60%)
CD56+	11 (33%)
CD19+	3 (20%)
CD45+	6 (20%)
Dose of lenalidomide administered:	
25 mg/daily	6 (40%)
15 mg/daily	5 (33%)
10 mg/daily	2 (13%)
5 mg/daily	2 (13%)

RESULTADOS

El tiempo hasta la progresión fue descrito mediante una distribución log-normal:

$$h_0 = \frac{\left(\frac{1}{t\sigma}\right)\phi\left(\frac{\ln(t)}{\sigma}\right)}{\Phi\left(\frac{-\ln(t)}{\sigma}\right)}$$

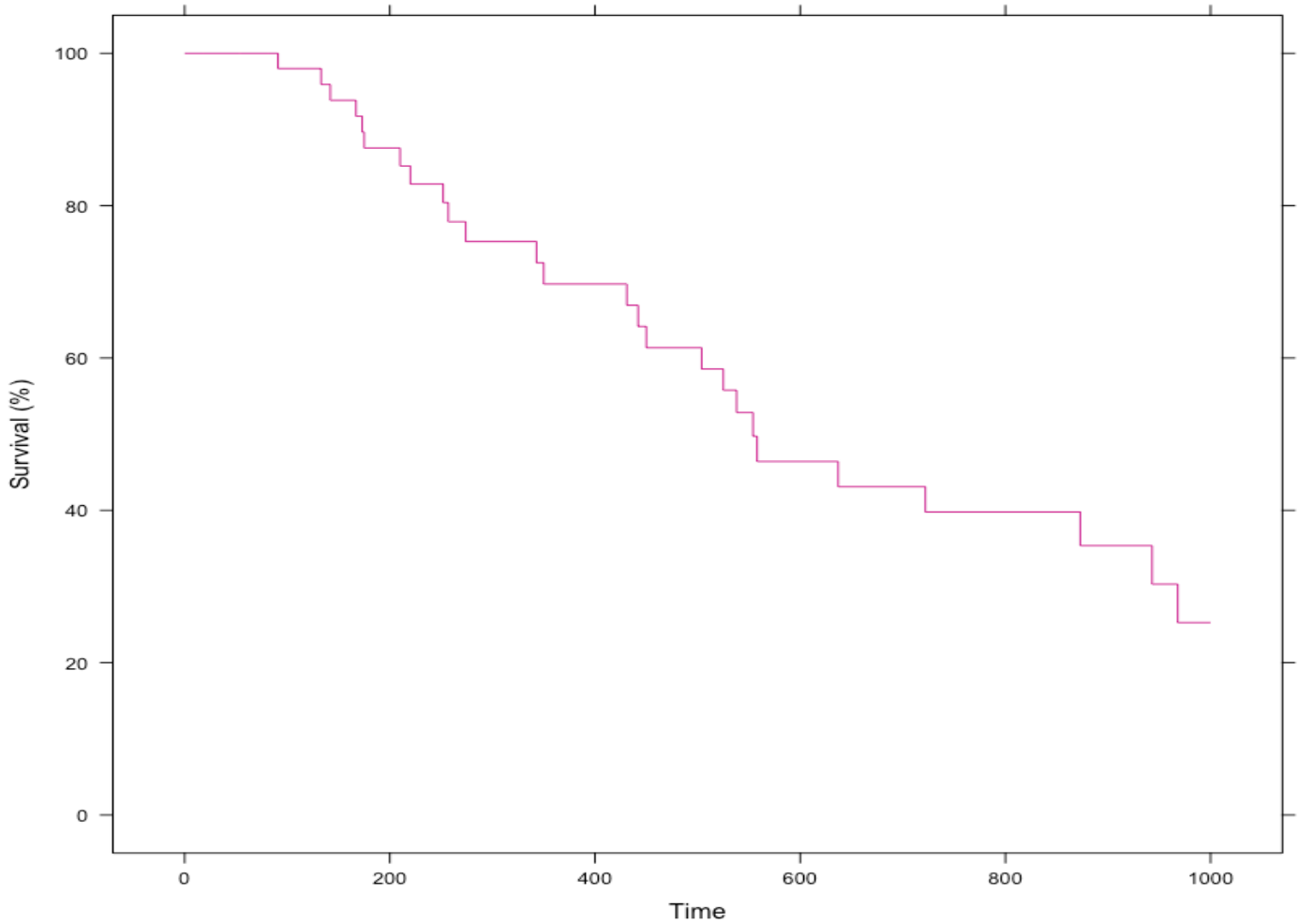


Figure 2 Gráfico Kaplan–Meier Visual Predictive Check. La linea sólida representa la curva de Kaplan–Meier del tiempo hasta la progresión, las lineas discontinuas engloban el intervalo de confianza del 95% de los datos observados. El área sombreada representa el intervalo de predicción del 95% de la curva de Kaplan-Meier obtenido con el modelo construido.

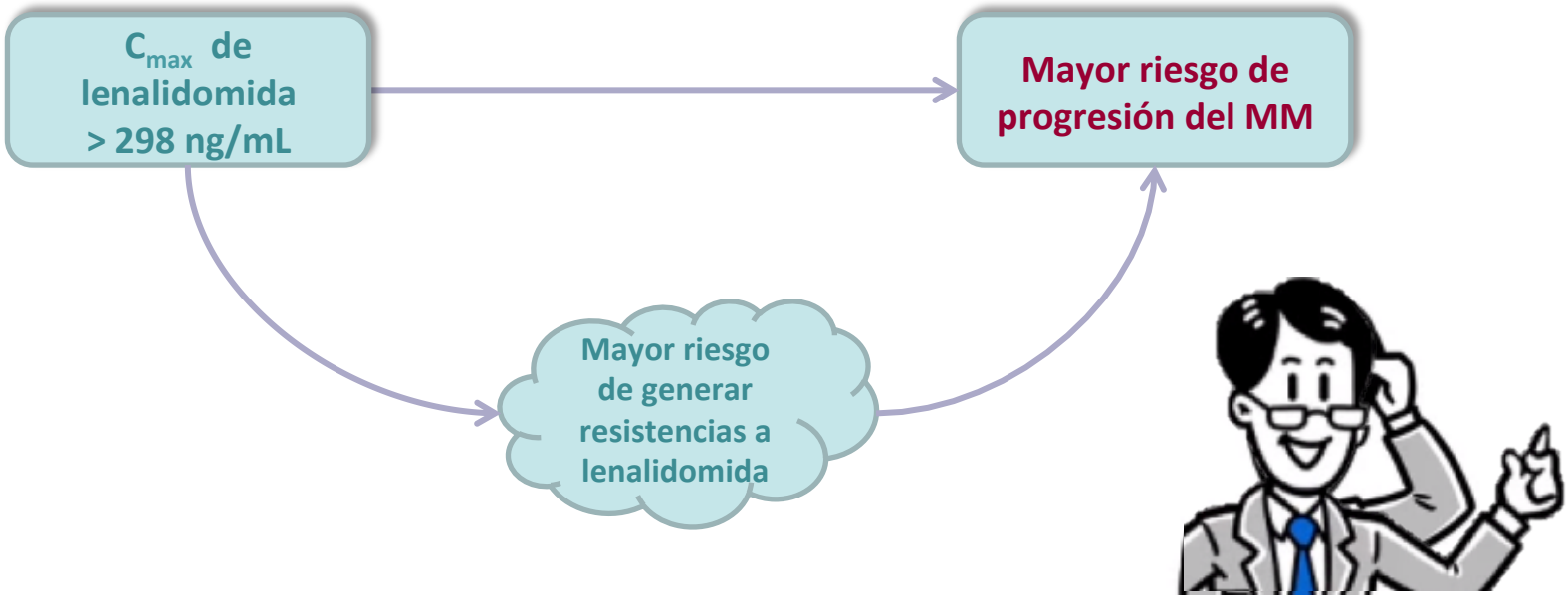
RESULTADOS

Table 3. Final parametric survival model parameter estimates

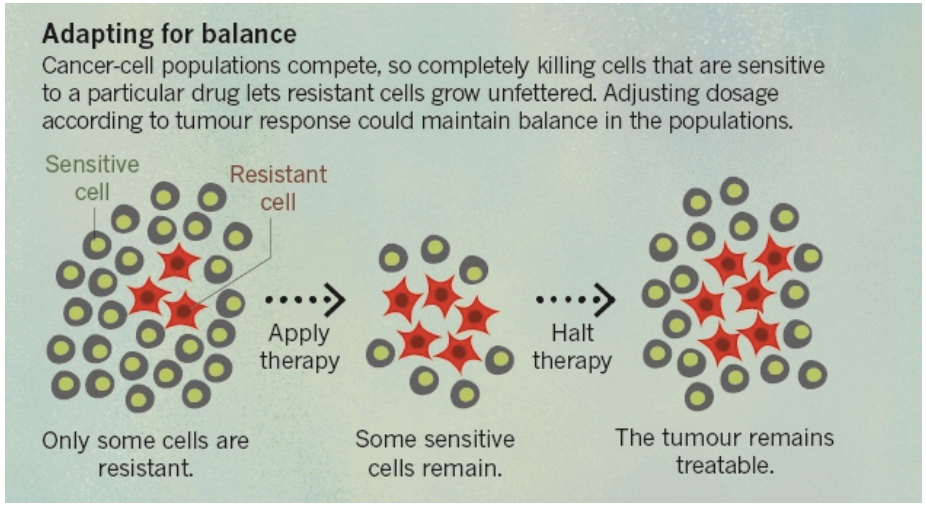
$$h(t) = h_0 . e^{[\beta_1 . C_{max} + \beta_2 . tMP + \beta_3 . B2MG + \beta_4 . SCT]}$$

	Categoría	Parámetro del modelo final	Análisis por bootstrap
		Hazard ratio	Percentiles 2.5–97.5
C_{max} de lenalidomida	Inferior a 298 ng/mL	**1**	-
	Por cada 10 ng/mL de aumento sobre 298 ng/mL	**1.04**	1.02-1.08

DISCUSIÓN



The population of resistant cells stays small because ***cancer-cell populations*** *(resistant and sensitive cells)* ***compete with each other****. When a patient receives a* ***high dose of chemotherapy****, however,* ***the resistant cells become much fitter*** *than the susceptible cells and the disease progresses. Typically, physicians will give the maximum dose of chemotherapy that a person can tolerate, to kill as many cancerous cells as possible. However,* ***adjusting dosage*** *according to tumour response could maintain balance in the populations of sensitive and resistant cells and* ***delay disease progression****.*



Willyard C. Cancer therapy: an evolved approach. Nature. 2016 Apr 14;532(7598):166-8.

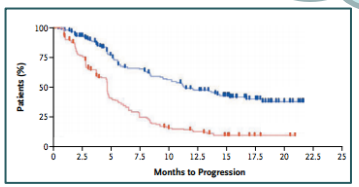
DISCUSIÓN

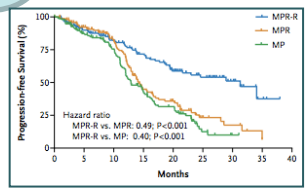
β-2-microglobulina → - Mayor daño tumoral - Fallo renal → International Staging System

Tipo de proteína monoclonal → Fallo renal, Amiloidosis, Mayor excreción de cadenas ligeras

Tx de progenitores hematopoyéticos previo a LND → NO Tx y LND: SLP 31 meses; Tx y LND: SLP 11.3 meses

→ **Mayor riesgo de progresión del MM**





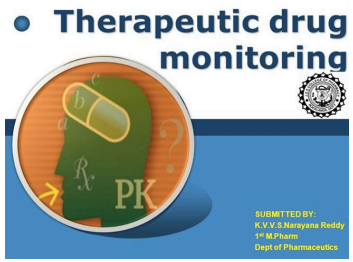
https://bguglierilopez.shinyapps.io/Shiny_PFS/

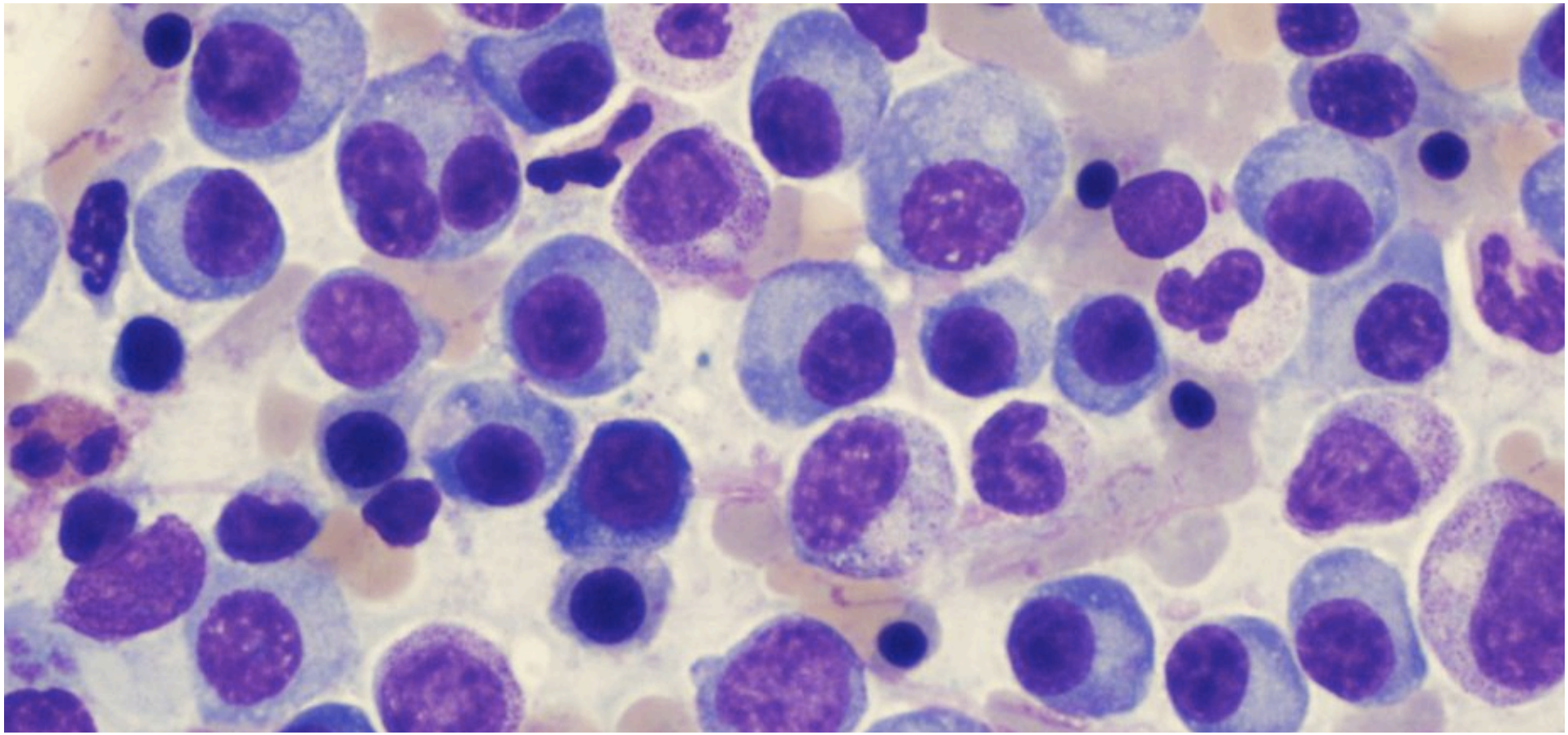
CONCLUSIÓN

- Los resultados del estudio muestran como el tiempo hasta la progresión, como medida de eficacia del tratamiento con lenalidomida, se encuentra influenciado significativamente por varios factores de riesgo:

  - exposición a lenalidomida
  - los niveles de β-2-microglobulina
  - el tipo de proteína monoclonal
  - haber recibido un trasplante previo al tratamiento con lenalidomida.

- Este trabajo promueve evitar el uso de dosis innecesariamente altas de lenalidomida y proporciona nuevos argumentos para la monitorización farmacocinética de lenalidomida.



Muchas gracias

guglieri_bea@gva.es