

Serie

Calidad de Vida en Pacientes Oncológicos

**La Combinación de Nab-Paclitaxel y Gemcitabina
Mejora la Supervivencia Ajustada a la Calidad de Vida
en Pacientes con Cáncer Pancreático, de Acuerdo
con la Herramienta Q-TWiST**

Journal of Medical Economics
17(5):338-346, 2014

Comentario crítico
Dr. Daniel S. Lewi



La Combinación de Nab-Paclitaxel y Gemcitabina Mejora la Supervivencia Ajustada a la Calidad de Vida en Pacientes con Cáncer Pancreático, de Acuerdo con la Herramienta Q-TWiST

La terapia combinada con nab-paclitaxel y gemcitabina se correlaciona con beneficios significativos en la supervivencia ajustada a la calidad de vida, de acuerdo con los parámetros Q-TWiST, cuando se la compara con el tratamiento con gemcitabina sola en pacientes con cáncer metastásico de páncreas.

Introducción

El adenocarcinoma de páncreas constituye la cuarta causa de mortalidad por cáncer y se asocia con mal pronóstico. La gemcitabina se indica como terapia de primera línea en individuos con cáncer de páncreas metastásico (CPM) o localmente avanzado. Por otra parte, la formulación de paclitaxel unida a albúmina (nab-paclitaxel) se asocia con una mayor acumulación intratumoral de este fármaco, elimina la necesidad de solventes tóxicos y permite el uso de dosis más elevadas en períodos más breves de infusión. En el protocolo en fase III *Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma Clinical Trial* (MPACT), la adición de nab-paclitaxel a la terapia de primera línea con gemcitabina se correlacionó con un incremento significativo de la mediana de la supervivencia global (SG) y libre de progresión (SLP) en sujetos con CPM, en comparación con la monoterapia con gemcitabina. Si bien el incremento de 1.8 meses parece reducido en términos absolutos, resulta equivalente a una mejoría relativa del 27%, en el marco del mal pronóstico que caracteriza a esta afección. Con la meta de ponderar los beneficios sobre la SG y la SLP en presencia de más eventos adversos, pueden aplicarse herramientas de valoración ajustadas por la calidad, como el método *Quality-Adjusted Time Without Symptoms to Disease Progression or Toxicity of Treatment* (Q-TWiST). Esta modalidad ha sido aplicada en pacientes con cáncer de mama y se utiliza en la actualidad en el enfoque de otras enfermedades oncológicas. No obstante, el método Q-TWiST aún no ha sido evaluado en sujetos con CPM. En el presente ensayo, se describen los beneficios asociados con la terapia combinada con gemcitabina y nab-paclitaxel, en comparación con la monoterapia con gemcitabina, por medio de la aplicación del método Q-TWiST sobre los datos del estudio MPACT.

Pacientes y métodos

En el estudio en fase III MPACT, de diseño abierto, aleatorizado y multicéntrico, se comparó la monoterapia con gemcitabina con la asociación de gemcitabina y nab-paclitaxel. Participaron 861 pacientes con CPM, que fueron divididos al azar para la administración de uno u otro esquema terapéutico. Se incluyeron sujetos sin antecedentes de terapia radiante, quirúrgica o con quimioterápicos, así como sin enfermedad intersticial pulmonar. La terapia combinada consistió en la indicación por vía intravenosa de nab-paclitaxel (125 mg/m²) y gemcitabina (1 000 mg/m²)

cada tres semanas, con una semana posterior de reposo. La monoterapia con gemcitabina se indicó en forma semanal durante siete semanas, con una semana posterior libre de medicación. En los ciclos siguientes, la monoterapia con gemcitabina se indicó con modalidad semanal cada tres semanas, en ciclos de 28 días. En el ensayo MPACT, el criterio principal de valoración de la eficacia era la SG para cada esquema terapéutico; la SLP y la respuesta tumoral se consideraron criterios secundarios. El seguimiento se efectuó hasta el fallecimiento o la finalización del estudio.

Con el objetivo de aplicar el método Q-TWiST, se obtuvieron datos acerca del período sin síntomas de progresión o toxicidad, la etapa con eventos adversos de grado no menor de 3 y el período de recaída (REC) tras la progresión de la enfermedad. La etapa en la cual se reconocieron eventos adversos se sumó para cada paciente. Mediante curvas de Kaplan-Meier, se definió en cada grupo de tratamiento la SLP, la SG y la duración de los períodos de toxicidad. La media de la extensión de los lapsos libres de toxicidad o progresión se estimaron a partir de la diferencia entre las áreas bajo la curva para la SLP y la toxicidad, mientras que el promedio de la duración de la REC se calculó a partir de las diferencias entre las áreas bajo la curva de la SG y la SLP. Además de la ponderación de base con un umbral de 0.50 para los períodos de toxicidad y de REC, se emplearon distintos niveles para ambos parámetros para los diferentes análisis.

Resultados

Las características iniciales fueron similares entre los integrantes del grupo de monoterapia con gemcitabina (n = 430) o de tratamiento combinado con gemcitabina y nab-paclitaxel (n = 431). En un modelo por intención de tratar, la media de edad fue de 62.2 años, con un predominio de varones (58.3%). El 60% de los participantes presentaba un puntaje de Karnofsky de 90 a 100. La mayor parte de los enfermos tenían metástasis hepáticas (84.2%).

En el análisis de los pacientes tratados (402 individuos con monoterapia y 421 sujetos con tratamiento combinado), la terapia con nab-paclitaxel y gemcitabina se caracterizó por una mayor proporción de eventos adversos de grado 3 o mayor, en comparación con el uso de gemcitabina sola (88.8% contra 75.4%; $p < 0.001$), con resultados similares en términos de los eventos

adversos relacionados con el tratamiento en general o con grado 3 o mayor. En ambos grupos, las reacciones adversas predominantes fueron la astenia, la alopecia y las náuseas. La terapia combinada se vinculó con mayor incidencia de neutropenia y leucopenia de grado 3 o mayor; en cambio, la proporción de casos de trombocitopenia, anemia y neutropenia febril de grado 3 o más, así como eventos adversos graves o mortales, fue similar en ambos grupos.

Mediante la aplicación de curvas de Kaplan-Meier se demostró que la media de la duración de los períodos libres de progresión o toxicidad, de REC y de toxicidad fueron significativamente más prolongados en los individuos que recibieron terapia combinada con gemcitabina y nab-paclitaxel. Asimismo, el promedio de la SG y de la SLP fue significativamente mayor para esta estrategia de tratamiento, en comparación con la monoterapia con gemcitabina. Al aplicar una ponderación de utilidad de 0.50 para los períodos de REC y de toxicidad, se reconoció una diferencia significativa de 1.7 meses en la supervivencia ajustada a la calidad a favor de la terapia combinada. A pesar de la modificación de la ponderación de utilidad con diversos umbrales, la prueba Q-TWiST favoreció significativamente en todos los casos al tratamiento combinado con gemcitabina y nab-paclitaxel, con diferencias de entre 1.0 y 2.5 meses en relación con la monoterapia con gemcitabina. Por consiguiente, la terapia combinada se correlacionó con períodos de supervivencia ajustados a la calidad de mayor duración, de acuerdo con el modelo Q-TWiST, para distintos valores elegidos para los lapsos de toxicidad o de REC. Estos resultados se mantuvieron en los análisis de subgrupos definidos por la edad, el sexo, el puntaje de Karnofsky (70 a 80 o 90 a 100 puntos), la localización del tumor primario, la presencia de metástasis hepáticas, el origen geográfico o los niveles de CA19-9.

Discusión

Los autores aseguran que este análisis constituye el primer estudio en el cual se aplicó el método Q-TWiST para la evaluación de pacientes con CPM. La terapia combinada con nab-paclitaxel y gemcitabina se relacionó con valores significativamente mayores de supervivencia ajustada a la calidad, en comparación con el tratamiento con gemcitabina sola. Además, la asociación de nab-paclitaxel y gemcitabina se consideró estadísticamente superior para la optimización de los parámetros Q-TWiST, en comparación con la monoterapia con gemcitabi-

na, en la mayor parte de los subgrupos predefinidos. Si bien el incremento basal de 1.7 meses en la supervivencia ajustada a la calidad podría considerarse reducido en términos absolutos, este aumento constituye una mejoría relativa del 20.7% en la SG ajustada, cuando se la compara con los resultados de la monoterapia con gemcitabina. En una revisión sistemática de la aplicación del método Q-TWiST en pacientes oncológicos, se ha estimado que el 85% de los aumentos relativos son inferiores al 19%. Por lo tanto, los aumentos descritos en el presente ensayo, con una media de 21% (intervalo de 12% a 30% para los análisis de sensibilidad) pueden considerarse importantes, por lo menos. Se agrega que los beneficios en los parámetros Q-TWiST para la terapia combinada con nab-paclitaxel y gemcitabina se asocian con los incrementos significativos de la SG y la SLP logrados con esta estrategia, en el marco de un leve aumento de la toxicidad, en comparación con la monoterapia con gemcitabina.

Se admite que los criterios de valoración relacionados con la calidad de vida no se han informado en los ensayos clínicos comparativos con participantes con cáncer pancreático avanzado. En consecuencia, la información disponible para los individuos con CPM es limitada. Como contrapartida, la aplicación del método Q-TWiST permite el uso de una herramienta sencilla en todos los pacientes, con una evaluación más abarcadora de la repercusión de las terapias oncológicas sobre la calidad de vida. Este sistema resulta apropiado para valorar la repercusión relativa de la duración de la toxicidad o de la REC, con distintos límites de ponderación; en el presente modelo, la aplicación de diversos umbrales, además del convencional valor de 0.50 para la relación entre la REC y la toxicidad, permitió superar incertidumbres y valorar las preferencias relacionadas con el tiempo de progresión o con manifestaciones adversas.

Conclusiones

Si bien se reconocen las limitaciones del presente análisis, se destaca que la terapia combinada con nab-paclitaxel y gemcitabina se correlaciona con beneficios significativos en los parámetros Q-TWiST, cuando se la compara con el tratamiento con gemcitabina sola en pacientes con CPM. En este sentido, la mayor duración de los períodos de toxicidad es superada por la prolongación de la SLP y los beneficios sobre la calidad de vida parecen superar a las ventajas informadas para otras neoplasias.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2015
www.siicsalud.com

Título original: Quality-Adjusted Survival with Combination Nab-Paclitaxel + Gemcitabine vs Gemcitabine Alone in Metastatic Pancreatic Cancer: A Q-TWiST Analysis

Autores: Reni M, Wan Y, Botteman M y colaboradores

Fuente: Journal of Medical Economics 17(5):338-346, 2014

Comentario crítico

El Método Q-TWiST para la Valoración de la Supervivencia Ajustada a la Calidad de Vida en Pacientes con Cáncer de Páncreas Metastásico

**Dr. Daniel S. Lewi**

Médico Oncólogo, Hospital J. A. Fernández
y Hospital F. J. Muñiz, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

El cáncer de páncreas (CP) es la cuarta causa de mortalidad relacionada con el cáncer, tanto en Europa como en Estados Unidos. Desde 1997, la administración de gemcitabina ha sido el tratamiento estándar de primera línea en pacientes con CP localmente avanzado o metastásico. Para la enfermedad metastásica, la tasa de supervivencia al año es del 17% al 23%, mientras que es del 2% a los 5 años. Si bien se han realizado numerosos ensayos clínicos en fase II y III con nuevos agentes asociados con gemcitabina, la mayoría no ha demostrado una mejora significativa de la supervivencia. La combinación de nab-paclitaxel y gemcitabina abre una nueva vía terapéutica para el tratamiento de estos pacientes.

En el estudio *Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma Clinical Trial* (MPACT) se analizó el papel de la combinación de gemcitabina con nab-paclitaxel, frente a gemcitabina como agente aislado. Este ensayo multicéntrico en fase III (NCT00844649) contó con la participación de 861 pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico. El régimen combinado mejoró significativamente la supervivencia, al tiempo que el perfil de toxicidad de este esquema de tratamiento fue mucho más favorable que el observado con FOLFIRINOX, con lo cual permitió generalizar su uso. El uso de nab-paclitaxel + gemcitabina aumentó en un 30% la supervivencia en sujetos con CP avanzado. La mediana de la supervivencia global (SG) fue de 8.5 meses en la rama de nab-paclitaxel + gemcitabina, frente a 6.7 meses en la rama de gemcitabina sola (*hazard ratio* [HR]: 0.72; $p > 0.0001$), con un 28% de reducción general en el riesgo de mortalidad. La mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 5.5 meses, en comparación con 3.7 meses en la rama de gemcitabina sola (HR para la evolución de la enfermedad: 0.69; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.58 a 0.82; $p < 0.0001$). Es decir, la ganancia en cuanto a SG fue de 1.8 meses. A su vez, la tasa de respuesta global fue del 23%, en comparación con el 7%, respectivamente ($p < 0.0001$).

En los datos actualizados sobre el seguimiento de los participantes (2014 *Gastrointestinal Cancers Symposium*, San Francisco, EE.UU. *J Clin Oncol* 2014; 32(Suppl 3): Abstract 178) se demostró además una SG de hasta 3.5 años para el tratamiento combinado, con un beneficio global de 2.1 meses en términos de este parámetro.

Sobre la base de estos resultados, se evaluó el beneficio en cuanto a la SG y la SLP con la combinación de nab-paclitaxel + gemcitabina frente a gemcitabina sola, valorando la calidad de vida por medio del método *Quality-Adjusted Time Without Symptoms to Disease Progression or Toxicity of Treatment* (Q-TWiST). Este instrumento fue útil para comparar los beneficios asociados con la terapia combinada como primera línea de tratamiento, en comparación con el agente aislado, en términos de la calidad de vida y la supervivencia. En el estudio MPACT, los pacientes tratados con nab-paclitaxel + gemcitabina experimentaron una ganancia promedio en el Q-TWiST de 1.7 meses. Esto se vio reflejado en una mayor SG entre los enfermos que recibieron la combinación nab-paclitaxel + gemcitabina (8.2 meses; IC 95%: 7.5 a 8.9), en comparación con este último agente administrado en forma aislada (6.5 meses; IC 95%: 5.8 a 7.0). Esta ganancia podría considerarse importante para la supervivencia

ajustada a la calidad de vida en el adenocarcinoma de páncreas metastásico, la cual suele ser breve. Los resultados de este análisis se utilizaron como parte de la presentación para la aprobación de nab-paclitaxel como tratamiento del CP metastásico. Las toxicidades de grado 3 (G3) se presentaron con mayor frecuencia en el grupo de pacientes tratado con la combinación de fármacos, como era de esperar. Los eventos adversos observados incluyeron neutropenia (38% vs. 27%), fatiga (17% vs. 1%) y neuropatía (17% vs. 1%). En el grupo de individuos a los que se les administró esta combinación, la mediana de tiempo desde la neuropatía G3 a la G1 o su resolución fue de 29 días. De los sujetos con neuropatía periférica G3, el 44% estuvo apto para continuar nuevamente el tratamiento con una dosis reducida, con una mediana de 23 días, luego de un episodio G3. El uso de nab-paclitaxel + gemcitabina en individuos con CP avanzado demostró aumentar la SG en algo menos de 2 meses (1.8 meses), a expensas de una mayor toxicidad G3 (neutropenia, fatiga y neuropatía). El esquema terapéutico de nab-paclitaxel + gemcitabina se convirtió en la opción de tratamiento estándar para pacientes con CP avanzado, sobre la base de los resultados en SG y SLP obtenidos en el estudio MPACT, y reforzados por el beneficio obtenido en la calidad de vida evaluados con la herramienta Q-TWiST. Por lo general, se presentan más efectos secundarios cuando dos o más fármacos se usan en forma conjunta, pero los tratamientos de combinación son normalmente una mejor opción para los pacientes, quienes pueden llevar a cabo sus actividades cotidianas sin ayuda. En el estudio MPACT, se definió un aumento relativo del puntaje Q-TWiST de al menos un 10% como clínicamente importante; además, un incremento no menor del 15% se consideró como muy importante clínicamente. Los pacientes que recibieron la combinación de nab-paclitaxel + gemcitabina permanecieron durante un período más prolongado en cada uno de estos estados y experimentaron un puntaje global Q-TWiST significativamente mayor (superior a 1.7 meses; IC 95%: 0.8 a 2.7), en comparación con aquellos que recibieron monoterapia con gemcitabina (8.2 meses [IC 95%: 7.5 a 8.9] contra 6.5 meses [IC 95%: 5.8 a 7.0]), asumiendo las utilidades de una relación toxicidad (TOX)/tiempo hasta la progresión de la enfermedad (REC) de 0.50. Esta ganancia en términos del Q-TWiST varió desde un mes (IC 95%: 0.1 a 1.9), cuando las utilidades de REC/TOX equivalían a cero) hasta 2.5 meses ([IC 95%: 1.3 a 3.7], cuando ambas utilidades de REC/TOX equivalían a uno). En este modelo, la ganancia relativa en términos del Q-TWiST se estimó en 21% para la terapia combinada en un modelo inicial (REC/TOX = 0.50), con un intervalo del 12% al 30% en los análisis de sensibilidad. No obstante, se admiten limitaciones para el análisis de Q-TWiST, como la imprecisión en la definición de la duración y la gravedad de la TOX y la falta de obtención prospectiva de datos sobre las utilidades.

Mediante análisis de sensibilidad, en este estudio se abordaron estos factores para demostrar la significación estadística y la importancia clínica de la combinación nab-paclitaxel + gemcitabina en la supervivencia ajustada por la calidad de vida, en comparación con la administración de gemcitabina sola en estos pacientes. Si bien el incremento de 1.8 meses parece reducido en términos absolutos, resulta equivalente a una mejoría relativa del 27%, en el marco del mal pronóstico que caracteriza a esta afección. En cambio, se demostraron beneficios significativos en los parámetros Q-TWiST en comparación con la gemcitabina como monodroga, debido a la prolongación en la SLP y las toxicidades perfectamente tratables.