

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de pomalidomida (Imnovid®) en combinación con bortezomib y dexametasona para pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo, incluyendo lenalidomida

IPT, 36/2021.V1

Fecha de publicación: 06 de agosto de 2021<sup>†</sup>

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia con proliferación clonal de células plasmáticas en médula ósea que producen una paraproteína monoclonal que puede ser detectada en suero o en orina por electroforesis (1).

Supone un 1% del número total de casos de cáncer y aproximadamente un 10% de las neoplasias hematológicas. La incidencia en Europa es 4,5-6,0 casos/100.000 hab/año con una mediana de edad al diagnóstico de 72 años. La mortalidad es de unas 4,1 muertes/100.000 hab/año (2). Actualmente ocupa el puesto 23 en el ranking en cuanto a su incidencia y el 19 en mortalidad (3).

El MM es una patología profundamente heterogénea, casi siempre precedida de una entidad asintomática y premaligna conocida como Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto (MGUS). La tasa de progresión de MGUS a MM es de, aproximadamente, 0,5-1% al año (4).

El diagnóstico de MM ha sido tradicionalmente clínico, siendo los criterios utilizados para ello los definidos por el *International Myeloma Working Group* (IMWG) que incluyen la infiltración de células plasmáticas en médula ósea  $\geq 10\%$ , presencia de plasmocitoma confirmado mediante biopsia y, al menos, un evento definitorio de mieloma como son la hipercalcemia, anemia, insuficiencia renal y lesiones óseas (conocidas clásicamente por el acrónimo CRAB) (5).

Sin embargo, el avance de las opciones terapéuticas y la identificación de una entidad clínica intermedia, llamada mieloma quiescente, caracterizada por  $\geq 3g$  de componente monoclonal en suero (al igual que el MM) y/o una infiltración de células plasmáticas en la médula entre el 10% y el 60%, pero ausencia de sintomatología clínica (5); han hecho necesaria la definición de ciertos biomarcadores que permitan identificar al subgrupo de pacientes que se encuentran en riesgo inminente de progresión clínica y se beneficiarían de tratamiento antes de presentar un daño orgánico irreversible. Estos biomarcadores de malignidad, que también forman parte de los llamados eventos definitorios de MM, según los criterios diagnósticos revisados del IMWG, son una infiltración monoclonal de células plasmáticas en médula ósea  $\geq 60\%$ , un ratio de cadenas ligeras libres en suero  $>100$  y más de una lesión focal  $\geq 5mm$  detectada en una RMN (4).

El pronóstico del MM depende de diferentes factores como pueden ser la edad, el estado funcional y la presencia de

comorbilidades, así como la carga tumoral. Existe un índice pronóstico, el ISS (*International Staging System*) que estratifica a los pacientes en tres grupos en base a los valores de albúmina y  $\beta_2$ -microglobulina al diagnóstico, calificándolos de ISS I, II o III en orden ascendente de riesgo (6). Este índice pronóstico ha sido revisado, dando lugar al R-ISS, para incluir los niveles séricos de LDH y determinadas alteraciones citogenéticas, detectadas por FISH, y que le confieren un peor pronóstico, como son: del (17p), t (4;14) y t (14;16); aunque el resultado sigue siendo la estratificación de los pacientes en tres grupos con un pronóstico similar al que resultaba en la anterior versión (7).

El paradigma actual del tratamiento de primera línea está dividido en tres fases: inducción, consolidación y mantenimiento, siendo el punto central el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH); por tanto, el abordaje del MM de nuevo diagnóstico dependerá de si el paciente es candidato o no a ese trasplante según su edad, comorbilidades o preferencia (8).

En las recaídas, la elección de tratamiento depende de varios factores, entre los que se encuentra el perfil citogenético, tanto al diagnóstico como en la recaída, el tiempo a la progresión desde la respuesta inicial o desde la anterior respuesta en caso de múltiples líneas previas, la edad y estado funcional del paciente, el número de líneas de tratamiento previas, eficacia y tolerabilidad a estas. Además, se debe tener en cuenta si el paciente se había sometido previamente a un TAPH o si sería candidato a recibirlo tras una respuesta a la nueva línea de tratamiento (9).

## POMALIDOMIDA (IMNOVID®)

Pomalidomida en combinación con dexametasona está indicada en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento o recidivante que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

La indicación objeto de este informe es el tratamiento, en combinación con bortezomib y dexametasona, de pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido, al menos, un tratamiento previo incluyendo Lenalidomida.

En esta indicación, la dosis recomendada de Pomalidomida es 4 mg/24 h, por vía oral, entre los días 1 al 14 de cada ciclo de 21 días. Bortezomib se administrará a una dosis de 1.3 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo, según lo indicado en su ficha técnica, y dexametasona, por vía oral, a una dosis de 20 mg los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 de cada ciclo. A partir del noveno ciclo, las dosis de bortezomib se administran solo los días 1 y 8 junto con dexametasona limitada a los días 1, 2, 8 y 9. El tratamiento se administra hasta progresión o toxicidad inaceptable. La dosis puede sufrir modificaciones en función del recuento de neutrófilos, plaquetas, la aparición de exantema u otras reacciones adversas grado  $\geq 3$  (10).

## Farmacología

Pomalidomida es un medicamento con actividad tumoricida directa contra el mieloma, actividad inmunomoduladora y capaz de inhibir el apoyo de las células del estroma para el crecimiento de las células cancerosas del mieloma múltiple. En concreto, pomalidomida inhibe la proliferación e induce la apoptosis de las células hematopoyéticas tumorales. Además, pomalidomida inhibe la proliferación de las líneas celulares de mieloma múltiple resistentes a lenalidomida y presenta un efecto sinérgico con dexametasona tanto en las líneas celulares de mieloma múltiple resistentes a lenalidomida como en las sensibles a lenalidomida para inducir la apoptosis de las células tumorales. Pomalidomida potencia la inmunidad celular mediada por los linfocitos T y por los linfocitos

<sup>†</sup>Fecha de adopción de la fase I del informe por el GC REvalMed SNS: 04 de marzo de 2021.

natural killer (NK) e inhibe la producción de citocinas proinflamatorias (p. ej. TNF- $\alpha$  e IL-6) por los monocitos. Pomalidomida también inhibe la angiogénesis mediante el bloqueo de la migración y adhesión de células endoteliales (11).

### Eficacia

El estudio pivotal MM-007 evaluó la eficacia y seguridad de pomalidomida en la población objeto de este informe.

#### Estudio MM-007

Consistió en un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto en el que se comparó la eficacia y seguridad de pomalidomida, en combinación con bortezomib y dexametasona, frente a bortezomib y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a una línea de tratamiento previa.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de mieloma múltiple y enfermedad medible por electroforesis proteica en suero ( $\geq 0.5$  g/dL) u orina ( $\geq 200$  mg/24 h), que hubieran recibido entre una y tres líneas de tratamiento previas, incluyendo un régimen que contuviera lenalidomida durante, al menos, dos ciclos. Estos pacientes debían tener progresión documentada tras o durante la última terapia anti-mieloma y un estado funcional según ECOG entre 0 y 2. Así mismo, se excluyeron pacientes con neuropatía periférica grado  $\geq 3$ , o grado 2 con dolor, en los 14 días previos a la aleatorización, rash grado  $\geq 3$  durante el tratamiento previo con lenalidomida o talidomida, enfermedad gastrointestinal que pudiera alterar la absorción de pomalidomida, alteraciones cardiovasculares, necesidad de diálisis y alteraciones de laboratorio que hicieran que los pacientes no fueran candidatos a recibir este tratamiento (12).

Los pacientes incluidos fueron aleatorizados 1:1 a recibir bortezomib (BTZ) 1.3 mg/m<sup>2</sup>/dosis (IV o SC) los días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo (ciclos 1-8) y los días 1 y 8 (ciclo 9 en adelante) junto con dexametasona oral a dosis bajas (LD-DEX) de 20 mg/día ( $\leq 75$  años) o 10 mg/día ( $> 75$  años) el día de administración de BTZ y el siguiente. Además, en el brazo A, los pacientes recibieron pomalidomida (POM) oral 4 mg los días 1 al 14 de cada ciclo de 21 días. No existía límite de ciclos en ninguno de los dos brazos. Los pacientes se estratificaron en función de la edad ( $\leq 75$  o  $> 75$  años), número de líneas previas de tratamiento (una o más) y según la concentración de  $\beta 2$  microglobulina en el momento del screening ( $< 3.5$  mg/L, 3.5–5.5 mg/L o  $> 5.5$  mg/L).

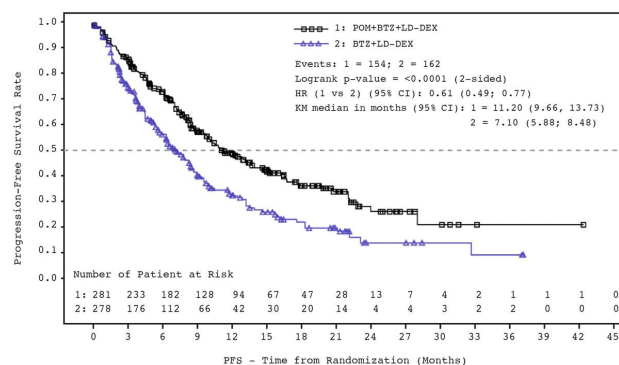
La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) basada en criterios del IMWG (13) en la población por intención de tratar (ITT). Como variables secundarias se analizaron la supervivencia global (SG), la tasa de respuesta global (TRG) y la duración de la respuesta (DR). Las variables exploratorias analizadas fueron la TRG (criterios EBMT), tiempo hasta la respuesta (TR), tiempo hasta la progresión (TP), tiempo hasta la siguiente terapia anti-mieloma, análisis de eficacia por subgrupos y la enfermedad mínima residual (EMR). También se evaluó la calidad de vida mediante diferentes cuestionarios validados y el beneficio clínico.

Se incluyeron 559 pacientes, 281 en el brazo de POM+BTZ+LD-DEX y 278 en el brazo BTZ+LD-DEX. Las características demográficas de los pacientes estaban bien balanceadas, la mediana de edad fue de 68 años, encontrando, además, similar proporción de  $\leq 65$  y  $> 65$  años, y de  $\leq 75$  o  $> 75$  años (factor de estratificación) en ambos brazos de tratamiento. El 55.2% de los pacientes del brazo experimental eran hombres frente a un 52.9% en el brazo control. Alrededor de un 84% de los pacientes eran de raza blanca en ambos grupos y sólo se encontró una ligera diferencia en la proporción de asiáticos en el brazo experimental frente al control (5% vs 2,9%) y en los pacientes de raza negra o afroamericanos (2,8% vs 4,7%). Respecto a las características basales de la enfermedad, también fueron similares en ambos brazos

de tratamiento: ambos habían recibido una media de 2 líneas de tratamiento previas aunque con ligeras diferencias entre grupos. Un 42% de los pacientes del brazo POM+BTZ+LD-DEX había recibido 2 líneas previas mientras que esta proporción fue de un 38.5% en el brazo de BTZ+LD-DEX. De la misma manera, un 22.8% de los sujetos del brazo experimental habían recibido 3 líneas previas, mientras que en el brazo control era de un 27% de los pacientes. En cuanto al estadiaje, basado en la clasificación ISS, en la población incluida, el 51.3% presentaban ISS I, el 31,3% ISS II y el 17,4% presentaban ISS III. Así mismo, un 51,2% de los pacientes incluidos presentaba un índice ECOG 0 al inicio del estudio, un 42,9% ECOG 1 y un 5,9% un ECOG 2. La distribución, en cuanto al ISS y ECOG, fue equilibrada entre ambos grupos de tratamiento. La concentración de  $\beta 2$  microglobulina en el momento del screening fue  $< 3.5$  mg/L en un 55,5% de los pacientes del brazo experimental y 52.9% en el brazo control, 3,5–5,5 mg/L para un 27,8% vs 29,1% y  $> 5,5$  mg/L en el 16,7% de los pacientes incluidos en el grupo experimental y 18% en el control. El 71% de los pacientes del brazo experimental y el 69% en el brazo control se consideraron refractarios a lenalidomida.

Con una mediana de seguimiento de 15.9 meses, se registraron 154 (55%) eventos en el brazo POM+BTZ+LD-DEX y 162 (58%) eventos en el brazo tratado con BTZ+LD-DEX; se demostró una mejora de la SLP a favor del brazo experimental con una mediana de 11.2 meses (95% IC 9.66-13.73) para el grupo que recibió POM+BTZ+LD-DEX frente a 7.1 meses (95% IC 5.88-8.48) en el brazo tratado con BTZ+LD-DEX; HR 0.61 (0.49-0.77)  $p < 0.0001$ . (Figura 1)

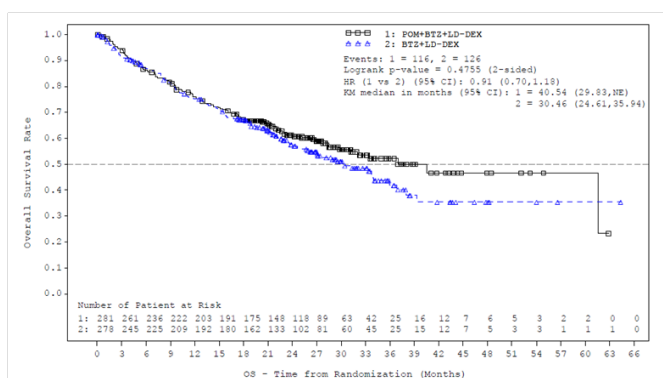
Figura 1: Curva de Kaplan-Meier del análisis principal de eficacia de SLP en el estudio MM-007



BTZ = bortezomib; CI = confidence interval; FDA = Food and Drug Administration; HR = hazard ratio; IMWG = International Myeloma Working Group; IRAC = Independent Response Adjudication Committee; ITT = intent-to-treat; KM = Kaplan-Meier; LD-DEX = low-dose dexamethasone; PFS = progression-free survival; POM = pomalidomide  
Source: Figure 14.2.1.2.1a  
Data cut-off date: 26 Oct 2017

Los datos de SG no eran lo suficientemente maduros para el análisis intermedio preespecificado, siendo el número de eventos de 87 (31%) en el brazo POM+BTZ+LD-DEX y 89 (32%) en el brazo tratado con BTZ+LD-DEX. La diferencia (no estadísticamente significativa) entre ambos obtuvo un HR de 0.98 (0,73-1,32),  $p = 0,894$ . Se realizó un análisis posterior (15 Septiembre 2018) con 116 (41,3%) eventos en el brazo experimental y 126 (45,3%) en el control. La mediana de SG fue de 40,54 (29,83-NA) meses en el grupo POM+BTZ+LD-DEX y 30,46 (24,61-35,94) meses en el grupo tratado con BTZ+LD-DEX, con un HR de 0,91 (0,70-1,18) y  $p = 0,476$  (Figura 2).

**Figura 2. Curva de Kaplan Meier del análisis actualizado de SG en el estudio MM-007**



BTZ = bortezomib; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; KM = Kaplan-Meier; LD-DEX = low-dose dexamethasone; NE = note estimable; OS = overall survival; POM = pomalidomida  
Source: Annex 2, Response figure 14.2.2.2.1  
Data cut-off date: 15 Sep 2018

La proporción de pacientes que obtuvieron una respuesta (respuesta parcial o mejor según criterios de IMWG) fue mayor en el brazo tratado con POM+BTZ+LD-DEX, ocurriendo en 231 (82,2%) pacientes frente a los 139 (50%) pacientes en el brazo de BTZ+LD-DEX, OR de 5,02 (95% IC 3,35-7,52),  $p < 0.001$ . En cuanto a la duración de la respuesta en estos pacientes, la mediana fue de 13,7 meses en el grupo experimental y 10,94 meses en el grupo control, con un HR de 0,76 (95% IC 0,56-1,02). La mediana de TR fue de 0,90 (0,7-5,7) meses en el brazo de POM+BTZ+LD-DEX y 1,4 (0,7-6,8) en el brazo tratado con BTZ+LD-DEX. Para el tiempo hasta la siguiente terapia anti-mieloma se encontró una mediana de 22,24 (17,18-29,5) meses en el brazo experimental frente a los 8,51 (7,26-10,02) meses del brazo control.

La ventaja en SLP fue más notable en aquellos pacientes que habían recibido solo una línea previa de tratamiento. En los pacientes que habían recibido una línea antimieloma previa, la mediana de la SLP fue de 20,73 meses (IC del 95 %: 15,11; 27,99) en el grupo de POM+BTZ+LD-DEX y de 11,63 meses (IC del 95 %: 7,52; 15,74) en el grupo de BTZ+LD-DEX. Se observó una reducción del riesgo de un 46 % con el tratamiento POM+BTZ+LD-DEX (HR = 0,54; IC del 95 %: 0,36; 0,82).

### Seguridad

La población para el análisis de seguridad del estudio MM-007 comprende todos los pacientes aleatorizados que recibieron, al menos, una dosis del tratamiento hasta la fecha de corte de 26 Oct 2017. Está formada por 548 sujetos: 278 en el brazo de POM+BTZ+LD-DEX y 270 en el brazo tratado con BTZ+LD-DEX.

La mediana de duración del tratamiento con pomalidomida fue de 38 semanas y de bortezomib de 33 en el brazo experimental, mientras que en el brazo control fue de 21,4 semanas.

Un 99,6% de los pacientes incluidos en el grupo POM+BTZ+LD-DEX sufrieron algún evento adverso, considerándose relacionados con el tratamiento en un 96% de los casos. En el grupo que recibió BTZ+LD-DEX, se reportaron eventos adversos en el 97,8% de los pacientes y en el 83,7% se consideraron relacionados con el tratamiento.

Los eventos adversos más comunes fueron las infecciones, ocurriendo en una proporción mayor en el brazo experimental (80,2% vs 64,8%), entre ellas, infecciones del tracto respiratorio superior, neumonía y bronquitis. La fatiga también se reportó en un mayor número de pacientes en el brazo experimental (37,1% vs 26,3%), así como la neuropatía periférica (47,8% frente a un 37%).

En cuanto a alteraciones hematológicas, la neutropenia fue considerablemente mayor en el brazo experimental (46,8% vs 10,7%), así como la fibrilación auricular (9,4% frente a 1,9%).

Respecto a los eventos adversos grado  $\geq 3$ , los hematológicos más comunes fueron neutropenia, reportada en 116 (42%) pacientes en el brazo de POM+BTZ+LD-DEX y en 23 (9%) pacientes en el brazo que recibió BTZ+LD-DEX, trombocitopenia, aunque en este caso ocurrió en una proporción similar en ambos grupos (27% vs 29%). En cuanto a los no hematológicos, las infecciones grado  $\geq 3$  ocurrieron en 86 (31%) pacientes en el brazo experimental y en 48 (18%) pacientes en el brazo control, y no parecían estar en relación con los pacientes que presentaron neutropenia grave. 23 (8%) pacientes del brazo tratado con pomalidomida presentaron neuropatía periférica grado  $\geq 3$  mientras que esta cifra fue de 12 (4%) en los que no la recibieron. Se describieron también 11 (4%) casos de tromboembolismo pulmonar en el brazo experimental y sólo 1 en el brazo control, aunque ninguno de ellos fue fatal.

Respecto a los eventos adversos graves, se registraron en un 57% de pacientes del brazo POM+BTZ+LD-DEX frente a un 42% en el brazo control. Se registraron un total de 86 muertes en cada brazo de tratamiento, siendo la causa más común la progresión de la enfermedad, seguida de las infecciones y alteraciones cardíacas.

En cuanto a los eventos adversos que originaron una reducción de la dosis de cualquiera de los fármacos en estudio, ocurrieron en 200 (71,9%) pacientes en el brazo experimental y en 139 (51,5%) en el brazo control. Se produjo una interrupción de alguna de las dosis en el 87,8% de los pacientes del grupo experimental y en el 67% del grupo control. Respecto a las discontinuaciones, ocurrieron en un 28,8% de los pacientes del brazo experimental (11,2% para pomalidomida) y en el 18,9% en el brazo control.

No se encontraron diferencias en la seguridad analizada por rango de edad (<65,  $\geq 65$ ; <75 o  $\geq 75$ ).

### DISCUSIÓN

En los últimos años han surgido muchas opciones de tratamiento para los pacientes que ya han recibido, al menos, un tratamiento previo. Además, con la generalización del uso de bortezomib y lenalidomida en el tratamiento de primera línea, se hace necesario el avance de nuevas combinaciones a la segunda línea de tratamiento. Nuevos agentes como carfilzomib, daratumumab, panobinostat, ixazomib o elotuzumab han sido aprobados para MMRR (14). Estos fármacos, en monoterapia o en múltiples combinaciones con Rd o Vd, constituyen el panorama actual del tratamiento de segunda y posteriores líneas del mieloma múltiple (15).

No existe un estándar de tratamiento en esta línea ya que, la elección del régimen más adecuado es complicada y dependerá de diversos factores que incluyen el momento de la recaída, la respuesta al tratamiento previo, la agresividad de la enfermedad y el estado funcional del paciente (9). Si los pacientes son candidatos a un TAPH, esta opción debería considerarse si no lo hubieran recibido en la línea previa o si, tras un TAPH previo, hubieran estado en remisión durante, al menos, 36 meses con tratamiento de mantenimiento. En este caso, un triplete en el que haya dos fármacos nuevos para los que el paciente no sea refractario sería la primera opción de tratamiento.

Desde la autorización del Daratumumab, anti CD38, en pacientes refractarios o en recaída tras el tratamiento previo, este se ha convertido en el principal componente del tratamiento de segunda línea y posteriores, en el caso de pacientes que no lo hayan recibido antes (16). Daratumumab, en monoterapia, demostró en el estudio MMY2002 una tasa de respuesta global de un 29,2% en pacientes que habían recibido una mediana de 5 líneas de tratamiento previas. Sus combinaciones con Vd y Rd se han convertido, prácticamente,



en el estándar de tratamiento en la segunda línea en pacientes que habían respondido a lenalidomida y bortezomib en la primera (17).

En el estudio MMY3003 (POLLUX), la combinación DRd (daratumumab, lenalidomida y dexametasona a dosis bajas) se comparó frente a Rd en 569 pacientes con MMRR que habían recibido, al menos, una línea de tratamiento previa. Con una mediana de seguimiento de 13,5 meses, en el análisis principal, la mediana de la SLP no había sido alcanzada en el grupo de DRd y fue de 18,4 meses en el grupo de Rd (HR=0,37; IC del 95%: 0,27; 0,52;  $p < 0,0001$ ). Respecto a la SG, no se alcanzó la mediana en ninguno de los dos brazos (18). Los resultados de un análisis actualizado de la SLP, tras una mediana de seguimiento de 55 meses, continuaron mostrando una mejoría de la SLP en los pacientes del grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd. La mediana de la SLP fue de 45,0 meses en el grupo de DRd y de 17,5 meses en el grupo de Rd (HR=0,44, IC del 95%: 0,35; 0,54;  $p < 0,0001$ ), lo que representa una reducción del 56% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en pacientes tratados con DRd (19). Sin embargo, cabe destacar que, en este estudio, se excluyó a los pacientes refractarios a lenalidomida.

En el estudio MMY3004 (CASTOR) se comparó la combinación de DVd (daratumumab, bortezomib y dexametasona) frente a Vd en 498 pacientes que habían recibido, al menos, una línea de tratamiento previa. Con una mediana de seguimiento de 7,4 meses, el análisis primario de la SLP en el estudio MMY3004 demostró una mejora en el grupo de DVd comparado con el grupo de Vd. La mediana de la SLP no había sido alcanzada en el grupo de DVd y fue de 7,2 meses en el grupo de Vd (HR [IC del 95%]: 0,39 [0,28; 0,53];  $p < 0,0001$ ) (20). Los resultados de un análisis actualizado de la SLP realizado tras una mediana de seguimiento de 19,4 meses, continuaron mostrando una mejoría de la SLP en los pacientes del grupo de DVd en comparación con el grupo de Vd. En este caso, la mediana de la SLP fue de 16,7 meses en el grupo de DVd y de 7,1 meses en el grupo de Vd (HR [IC del 95%]: 0,31 [0,24; 0,39];  $p < 0,0001$ ), lo que representa una reducción del 69% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en pacientes tratados con DVd frente a Vd (21). En este estudio también se habían excluido los pacientes refractarios a bortezomib.

Carfilzomib, en combinación con dexametasona (Kd), fue evaluado en el estudio 2011-003 (ENDEAVOR) para pacientes que hubieran recibido entre una y tres líneas de tratamiento previas. Se incluyeron 929 pacientes que fueron aleatorizados a recibir Kd (N=464) o Vd (N=465). La variable principal fue SLP según criterios IMWG. El 54% de los pacientes habían recibido tratamiento previo con bortezomib y el 38% con lenalidomida. El 4% del total de pacientes se consideró refractario a su tratamiento previo. Con una mediana de seguimiento de 11,9 meses, las medianas de SLP de Kd respecto a Vd fueron de 18,7 meses (IC 95%: 15,6-NE) y 9,4 meses (IC95%: 8,4-10,4), respectivamente (HR 0,53 [IC 95% 0,44-0,65];  $p < 0,0001$ ). El análisis final de SG (variable secundaria), con una mediana de seguimiento de 37 meses, mostró una mediana de SG en el brazo de Kd de 47,6 meses (IC 95% 42,5-no estimable) y de 40,0 meses (IC 95% 32,6-42,3) en el de Vd (HR 0,79 [IC 95% 0,65-0,96],  $p = 0,0100$ ) (24).

La combinación KRd (carfilzomib, lenalidomida y dexametasona) fue evaluada en el estudio PX-171-009 (ASPIRE) donde se evaluó, frente a Rd, en 792 pacientes en recaída, que habían recibido una mediana de dos líneas de tratamiento previas. Se obtuvo una mediana de SLP de 26,3 meses para el brazo de KRd frente a 17,6 meses para el grupo tratado con Rd, con un HR de 0,69 (0,57; 0,83);  $< 0,0001$ . Se realizó un análisis predefinido de la supervivencia global (SG) después de 246 muertes en el grupo de KRd y 267 muertes en el grupo de Rd. La mediana de seguimiento fue de aproximadamente 67 meses. Se observó una ventaja

estadísticamente significativa en la SG en los pacientes incluidos en el grupo de KRd frente a los pacientes del grupo Rd. Así, el grupo de KRd presentó una reducción del riesgo de muerte en un 21%, comparado con los pacientes del grupo Rd (HR = 0,79; IC del 95%: 0,67; 0,95; valor  $p = 0,0045$ ) (22). Este estudio tiene gran interés porque incluyó a un grupo de pacientes refractarios a bortezomib (n=118) y a lenalidomida (n=57). Carfilzomib tiene la ventaja de producir una menor neurotoxicidad que bortezomib aunque presenta riesgo de eventos cardíacos graves.

Ixazomib es otro inhibidor de proteasoma pero de administración oral. Está indicado, en combinación con lenalidomida y dexametasona, también en pacientes que han recibido, al menos, una línea previa de tratamiento según los resultados del estudio C16010 (Tourmaline-MM1). Se incluyeron 722 pacientes pero se excluyeron de este estudio los pacientes refractarios a lenalidomida o a inhibidores de proteasoma que habían recibido más de tres líneas previas. Con una mediana de seguimiento de 14,7 meses, se obtuvo una mediana de SLP de 20,6 meses para IRd frente a los 14,7 meses de Rd, HR 0,74 (0,59, 0,94). Se realizó un análisis de supervivencia global, con una mediana de seguimiento de 23 meses y con un 35 % del número de fallecimientos necesarios para el análisis final de la supervivencia global en la población por intención de tratar; en pauta de tratamiento con ixazomib se habían producido 81 fallecimientos y en la de placebo 90 fallecimientos. No se alcanzó la mediana de SG en ninguno de los dos grupos. En este análisis, la mediana estimada de SLP fue de 20 meses con la pauta de tratamiento con ixazomib y de 15,9 meses con la pauta de tratamiento con placebo (HR = 0,82 [95 % IC (0,67, 1,0)]) (24). Además, se realizó un estudio en población china que también demostró beneficio en SLP (6,7 frente a 4 meses, HR 0,60) y SG (25,8 frente a 15,8 meses, HR 0,42) (25). Ixazomib no está financiado en la actualidad.

Elotuzumab, en combinación con lenalidomida y dexametasona, sería otra opción en pacientes que han recibido, al menos, un tratamiento previo (26). Se evaluó en el estudio CA204004 (ELOQUENT-2) en el que se incluyeron 646 pacientes y se permitía la inclusión de pacientes que hubieran sido previamente tratados con lenalidomida, siempre que hubieran presentado, al menos, una respuesta parcial, aunque estos supusieron menos del 4% de la población total. Con una mediana de seguimiento de 25 meses, la mediana de SLP en el brazo ERd fue de 18,5 meses (IC95%: 16,5 – 21,4) frente a 14,3 meses para Rd (IC95%: 12,0 – 16,0) en el brazo control (HR: 0,68; IC95%: 0,56 – 0,83;  $p = 0,0001$ ). El análisis intermedio pre-especificado de SG se realizó con un seguimiento mínimo de 35,4 meses y se obtuvieron unas medianas de SG de 43,7 frente a 39,6 meses, HR 0,77 (0,61; 0,97,  $p = 0,026$ ). Los datos de SG, actualizados a 4 años, también muestran un beneficio a favor de la combinación, siendo las tasas de supervivencia del 50% frente al 43% (HR, 0,78; 95% CI, 0,63 - 0,96). Las medianas de SG fueron de 48 meses frente a los 40 del brazo Rd. Por el bajo número de pacientes tratados previamente con lenalidomida que se incluyeron en este estudio, desconocemos la eficacia de esta combinación en pacientes refractarios a lenalidomida (27). Elotuzumab no ha sido financiado.

Aunque sabemos que la utilización de los tripletes se asocia a mejores y más profundas respuestas en el mieloma en recaída o refractario, no disponemos de comparaciones directas entre ellos. Se han publicado distintos metaanálisis y revisiones sistemáticas, donde parece que las combinaciones basadas en daratumumab presentan cierta ventaja y, de hecho, se han convertido en el estándar de tratamiento en la segunda línea, aunque la mayoría de estas revisiones no incluyen los resultados de la combinación de pomalidomida con bortezomib y dexametasona (28, 29, 30).

Pese a que tenemos distintas opciones de tratamiento, la dificultad de la elección reside, en parte, en la situación de

refractoriedad en la que llegan algunos pacientes a la segunda línea de tratamiento, acrecentada con la generalización del uso de lenalidomida en la primera línea, y que hacen que la combinación VRd no sea adecuada ya que no tenemos datos en estos pacientes. Es ahí donde cobra más interés el uso de Pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona, ya que en el estudio MM-007 todos los pacientes incluidos habían recibido, al menos, dos ciclos de lenalidomida y el 70 % del total se consideraban refractarios a lenalidomida. En este escenario, una alternativa podría ser DVd, según los resultados del estudio CASTOR. En este estudio, un 24% de los pacientes incluidos se consideró refractario a lenalidomida y en este subgrupo de pacientes, con una mediana de seguimiento de 3 años, se mantuvo el beneficio demostrado para la población ITT: 7,8 vs 4,9 meses, HR 0,44 (0,28-0,68; p=0,0002); no obstante, dado el pequeño tamaño de este subgrupo (n=60 para DVd, n=81 para Vd) es difícil extraer conclusiones (31).

Respecto a la seguridad, aunque pomalidomida y daratumumab presentan distinto perfil de toxicidad, las reacciones adversas que más comúnmente aparecen con todas las combinaciones basadas en ellos son los eventos adversos hematológicos, como anemia, trombocitopenia o neutropenia, y el aumento del riesgo de infecciones. En cuanto a la administración, pomalidomida presenta la ventaja de ser un fármaco de administración oral por lo que, su combinación con Vd, podría suponer mayor comodidad para el paciente y para el centro, ya que el bortezomib se administra por vía subcutánea. Por el contrario, daratumumab se ha administrado por vía intravenosa implicando un protocolo de administración estricto y una monitorización estrecha del paciente durante el tratamiento por el alto riesgo de reacciones infusionales que presenta. Daratumumab, en su presentación para administración subcutánea, está ya disponible, lo que puede facilitar su administración y suponer una ventaja en este escenario.

## CONCLUSIÓN

Pomalidomida, en combinación con bortezomib y dexametasona a dosis bajas ha demostrado un beneficio relevante en términos de SLP, frente a bortezomib y dexametasona, en un ensayo de fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto (MM-007) en pacientes adultos con mieloma múltiple que ya habían recibido al menos un tratamiento previo, incluyendo lenalidomida.

Tras una mediana de seguimiento de 15,9 meses, la mediana de la SLP, evaluada por el comité independiente según los criterios de IMWG, fue de 11,20 meses (IC del 95 %: 9,66; 13,73) en el grupo de POM+BTZ+LD-DEX. En el grupo de BTZ+LD-DEX, la mediana de la SLP fue de 7,1 meses (IC del 95 %: 5,88; 8,48), HR: 0,61 (0,49-0,77); p<0,0001. Sin embargo, este estudio tiene la limitación de haber utilizado un comparador subóptimo, ya que la combinación de bortezomib y dexametasona ya no se utiliza en ninguna línea de tratamiento para el MM, al haber sido superada por otras combinaciones con mayor eficacia.

Según un análisis intermedio reciente de la supervivencia global (SG), utilizando un corte a 15 de septiembre de 2018 (mediana de seguimiento de 26,2 meses), la mediana de SG según estimaciones de Kaplan-Meier fue de 40,5 meses para el brazo POM+ BTZ+ LD-DEX y de 30,5 meses para el brazo BTZ + LD-DEX; HR = 0,91, IC del 95 %: 0,70; 1,18, con una tasa de eventos global del 43,3 %.

Un 99,6% de los pacientes incluidos en el grupo POM+BTZ+LD-DEX sufrieron algún evento adverso, considerándose relacionados con el tratamiento en un 96% de los casos. Los eventos adversos más comunes fueron las infecciones, ocurriendo en una proporción mayor en el brazo experimental (80,2% vs 64,8%), entre ellas, infecciones del tracto respiratorio superior, neumonía y bronquitis. La neutropenia fue considerablemente mayor en el brazo experimental (46,8% vs 1,7%),

así como la fibrilación auricular (9,4% frente a 1,9%). Respecto a los eventos adversos grado  $\geq 3$ , los hematológicos más comunes fueron neutropenia, reportada en 116 (42%) pacientes en el brazo de POM+BTZ+LD-DEX y en 23 (9%) pacientes en el brazo que recibió BTZ+LD-DEX, trombocitopenia, aunque en este caso ocurrió en una proporción similar en ambos grupos (27% vs 29%). En cuanto a los no hematológicos, las infecciones grado  $\geq 3$  ocurrieron en 86 (31%) pacientes en el brazo experimental y en 48 (18%) pacientes en el brazo control.

En el tratamiento de segunda línea del mieloma múltiple, las combinaciones de fármacos con distinto mecanismo de acción se consideran la mejor opción de tratamiento. En este escenario, el rasgo más importante de este estudio es que todos los pacientes incluidos habían recibido lenalidomida como parte del tratamiento previo y un 70% de ellos se consideraban refractarios a esta, hecho especialmente destacable al ser, junto con bortezomib, la base del tratamiento de primera línea en la actualidad.

La combinación DVd podría ser otra alternativa en estos pacientes, aunque los pacientes incluidos en su ensayo pivotal que se consideraron refractarios a lenalidomida eran un subgrupo menor, por lo que los resultados deben interpretarse con cautela tendiendo en cuenta, además, que la evaluación de los resultados en esa población no formaba parte de los objetivos del estudio. En relación a la administración, el esquema PVd puede ofrecer mayor comodidad para el paciente ya que la pomalidomida y la dexametasona pueden administrarse por vía oral y el bortezomib por vía subcutánea, respecto a los esquemas que utilizaban daratumumab administrado por vía intravenosa, aunque esa ventaja se ha visto reducida por la introducción de la formulación subcutánea de daratumumab.

Sin tener datos de comparaciones directas frente a esta u otras combinaciones en esta población, el tratamiento con pomalidomida, bortezomib y dexametasona debe considerarse como una opción de tratamiento en pacientes con MMRR que hayan recibido lenalidomida como anterior línea, aunque sean refractarios a esta, pero que no se consideren refractarios a bortezomib.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido resolución de financiación para IMNOVID® (pomalidomida) en combinación con bortezomib y dexametasona en la indicación de tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo, incluyendo lenalidomida*

*La elección entre IMNOVID® y las alternativas existentes, deberá basarse en criterios de eficiencia.*

## REFERENCIAS

1. Palumbo A, Anderson K. Multiplemyeloma. N Engl J Med. 2011;364(11):1046-60.
2. Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). Blood 2011; 118: 4519-4529.
3. Globocan 2018. Cancer incidence, mortality and prevalence. Cancer sheets. Disponible en:
4. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>
5. Rajkumar S, Dimopoulos M, Palumbo A et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 2014; 15: e538-548.

6. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group: *Br J Haematol* 2003; 121: 749-57.
7. Greipp P, San Miguel J, Durie B et al. International Staging System for Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3412-3420.
8. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2863-2869.
9. Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, et al. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2014; 99(2): 232-242.
10. Rajkumar S. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2020; 95: 548-567.
11. European Public Assessment Report de Imnovid® (Pomalidomida). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imnovid-h-c-2682-ii-0031-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imnovid-h-c-2682-ii-0031-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
12. Ficha Técnica de Imnovid® (Pomalidomida). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113850004/FT\\_113850004.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113850004/FT_113850004.html)
13. Richardson P, Oriol A, Beksac M et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 781-794.
14. Durie B, Harousseau JL, Miguel J et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20: 1467-1473.
15. Boudreaux J, Touzeau C, Moreau P et al. Triplet combinations in relapsed/refractory myeloma: update on recent phase 3 trials. *Expert Review of Hematology.* 2017; 10(3): 207-215.
16. Van Beurden-Tan C, Franken M, Blommestein H, et al. Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2017; 35: 1312-1319.
17. Dimopoulos M, Kaufman J, White D, et al. A Comparison of the Efficacy of Immunomodulatory-containing Regimens in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Network Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018 Mar;18(3):163-173.
18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Darzalex® (Daratumumab). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-daratumumab-Darzalex-mieloma-multiple-MM.pdf?x91809>
19. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016 Oct 6;375(14):1319-1331.
20. Dimopoulos MA, San-Miguel J, Belch A, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. *Haematologica* 2018 Dec; 103(12):2088-2096.
21. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016; 375:754-766.
22. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica.* 2018 Dec;103(12):2079-2087.
23. Stewart A, Rajkumar S, Dimopoulos M, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015 Jan 8; 372(2): 142-152.
24. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Kyprolis® (Carfilzomib). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-carfilzomib-Kyprolis-mieloma-multiple.pdf?x91809>
25. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral Ixazomib, lenalidomide and dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016 Apr 28; 374(17): 1621-34.
26. Hou J, Jin J, Xu Y, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of ixazomib plus lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: China Continuation study. *J Hematol Oncol* 2017; 10(1): 137.
27. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Emplicit® (Elotuzumab). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-elotuzumab-Empliciti-mieloma-multiple.pdf?x91809>
28. Dimopoulos M, Lonial S, Betts K, et al. Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Extended 4-year follow-up and analysis of relative progression-free survival from the randomized ELOQUENT-2 trial. *Cancer.* 2018 Oct 15;124(20):4032-4043.
29. Maiese E, Ainsworth C, Le Moine J, et al. Comparative Efficacy of treatments for previously treated multiple myeloma: A systematic literature review and network meta-analysis. *Clin Ther* 2018 Mar;40(3):480-494.
30. Luo X, Du X, Li J, et al. Treatment options for refractory/relapsed multiple myeloma: an updated evidence synthesis by network meta-analysis. *Cancer Management and Research* 2018; 10: 2817-2823.
31. Zou Y, Ma X, Yu H, et al. Carfilzomib/pomalidomide single-agent in combination with other agents for the management of relapsed/refractory multiple myeloma: a meta-analysis of 37 trials. *Oncotarget* 2017; 8(24): 39805-39817.
32. Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in patients with previously treated multiple myeloma: three-year follow-up of CASTOR. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020 Aug; 20(8): 509-518.



## **GRUPO DE EXPERTOS**

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.**

**Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud.**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia y la Comunidad Española de Pacientes con Mieloma Múltiple, la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.