

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT/V1/49/2022

Informe de Posicionamiento Terapéutico de isatuximab (Sarclisa®) en combinación en mieloma múltiple

Fecha de publicación: 7 de junio de 2022

INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células B caracterizada por la proliferación de un clon de células plasmáticas (CP), fundamentalmente en la médula ósea (MO) que, en la mayoría de los casos, produce y secreta una paraproteína monoclonal (CM) que puede ser detectada en el suero o en la orina por electroforesis (1).

El MM supone un 1% del número total de casos de cáncer y representa aproximadamente un 10% de las neoplasias hematológicas. Su incidencia anual en España es de 6,6 casos por 100.000 habitantes (2), con una mediana de edad al diagnóstico de 72 años. La mortalidad es de unas 4,3 muertes/100.000 habitantes/año (3). Actualmente ocupa el puesto 18 en el ranking en cuanto a su incidencia y el 21 en mortalidad (3).

Los criterios más comunes utilizados en el diagnóstico de MM sintomático, definidos por el International Myeloma Working Group (IMWG), son: la presencia de $\geq 10\%$ de CP, plasmocitoma óseo o extramedular confirmado por biopsia y uno o más de los siguientes criterios de daño orgánico atribuible al mieloma: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas, conocidos conjuntamente como clínica CRAB (4).

Existe un MM indolente, asintomático o quiescente (MMq) que requiere los 2 siguientes criterios: CM en suero (IgG o IgA) ≥ 3 g/dl y/o CM en orina ≥ 500 mg en 24 h y/o CP en MO entre 10–60%, sin evidencia de clínica CRAB (4).

Se ha 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. Estos biomarcadores de malignidad, también llamados eventos definitorios de MM según los criterios diagnósticos revisados del IMWG, son una infiltración monoclonal de células plasmáticas en médula ósea $\geq 60\%$, una ratio de cadenas ligeras libres kappa/lambda en suero >100 o menor de 0,01 y, más de una lesión focal ≥ 5 mm detectada en una resonancia magnética nuclear (RMN) (5).

El pronóstico del MM depende de una gran variedad de factores, entre ellos la edad, el estadio al diagnóstico, el perfil citogenético del tumor, la presencia de comorbilidades, así como la carga tumoral. Los factores pronósticos más importantes que se han identificado para predecir la supervivencia son la $\beta 2$ -microglobulina sérica y

la albúmina, recogidos en el sistema internacional de estadificación (ISS) y que permiten clasificar a los pacientes en ISS I, II o III en orden ascendente de riesgo (6). El Sistema Internacional de Estadificación revisado (R-ISS) incluye además la lactato deshidrogenasa (LDH) y algunas alteraciones citogenéticas asociadas a un peor pronóstico detectadas mediante hibridación fluorescente in situ (FISH) [t (4; 14), del (17p13), t (14; 16)]. En el momento del diagnóstico, los pacientes suelen clasificarse según el R-ISS, su edad, comorbilidad y su idoneidad para el tratamiento intensivo.

El abordaje terapéutico del MM de nuevo diagnóstico depende de si el paciente es candidato o no a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) según su edad, comorbilidades o preferencia.(7) En la actualidad se tiende a emplear tratamientos continuos hasta la progresión de la enfermedad.

En los pacientes que son candidatos a recibir un TAPH, teniendo en cuenta los tratamientos financiados, el tratamiento de inducción de primera línea suele contener un inhibidor del proteosoma (IP) y fármacos inmunomoduladores (IMD), seguidos del TAPH, si está indicado. En los pacientes que no son candidatos a un TAPH se emplean tratamientos, basados en un IP, en un agente alquilante o un IMD, que pueden combinarse entre sí o con un anticuerpo monoclonal (AcMo) anti CD38 (8). El objetivo del tratamiento es conseguir una respuesta completa profunda, ya que parece correlacionarse con la duración del control de la enfermedad hasta la progresión con la necesidad de terapia de rescate. Los pacientes que han recibido TAPH y obtienen respuesta se benefician de un tratamiento continuado de mantenimiento con algún fármaco activo; el único con indicación en España como mantenimiento post-trasplante es lenalidomida (9).

Tras una recaída, aunque es posible lograr una segunda y posteriores remisiones con más líneas de tratamiento, el mieloma suele reaparecer de manera más agresiva después de cada recaída, lo que reduce la duración de la respuesta y culmina en una enfermedad resistente al tratamiento con breves tiempos de supervivencia (8) El panorama del tratamiento para los pacientes con mieloma múltiple en recaída y/o refractario (MMRR) incluye combinaciones de dos, tres y, a veces, incluso 4 fármacos con diferentes mecanismos de acción. En las recaídas, la elección del tratamiento depende de varios factores, entre los que se encuentran el perfil citogenético, tanto al diagnóstico como

en la recaída, el tiempo a la progresión desde la línea anterior, la edad y estado funcional del paciente, el número de líneas de tratamiento previas, eficacia y tolerabilidad a éstas. 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 (10).

Los regímenes que se utilizan con más frecuencia en el contexto de MMRR se basan en combinaciones con IP, IMD y AcMo, preferiblemente aquellos no usados previamente o a los que el paciente no ha mostrado resistencia (8). Los regímenes de tratamiento aprobados para MM que han recibido al menos una terapia previa, incluyen las combinaciones de la tabla 1 del anexo (11).

Lo habitual es que con el uso de las diversas líneas de tratamiento los pacientes se vayan volviendo refractarios a los diferentes fármacos, siendo frecuente que a partir de la tercera línea haya refractariedad a bortezomib y lenalidomida por lo que es frecuente el uso de carfilzomib y pomalidomida (12).

ISATUXIMAB (SARCLISA®)

Isatuximab (Sarclisa®) está indicado:

- en combinación con pomalidomida y dexametasona (Isa-Pd), para el tratamiento de pacientes adultos con MMRR que han recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y un IP y han demostrado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.
- en combinación con carfilzomib y dexametasona (Isa-Kd), para el tratamiento de pacientes adultos con MM que hayan recibido al menos un tratamiento previo.

La dosis recomendada de isatuximab es 10 mg/kg de peso corporal administrado como perfusión intravenosa en régimen de Isa-Pd o Isa-Kd, de acuerdo con la siguiente pauta posológica: ciclo 1, días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de 28 días, y ciclo 2 en adelante, días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. No se recomienda la reducción de la dosis de isatuximab.

Las dosis recomendadas de pomalidomida, carfilzomib y dexametasona son las mismas aprobadas cuando se administran sin isatuximab: pomalidomida 4 mg/día vía oral 21 días de cada ciclo de 28 días; carfilzomib 20 mg/m² los días 1 y 2 y 56 mg/m² los días 8, 9, 15 y 16 del ciclo 1 y días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de ciclos posteriores; y dexametasona 40 mg (20 mg para pacientes de más de 75 años) cuando se administra en combinación con isatuximab y pomalidomida y, 20 mg (IV los días de infusiones de isatuximab y/o carfilzomib, y VO los demás días): cuando se administra en combinación con isatuximab y carfilzomib.

La aparición de reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) puede requerir la interrupción del tratamiento o la reducción de la velocidad de perfusión. Para reducir el riesgo de RRP, la infusión de isatuximab se debe preceder de la administración de corticoides, antipiréticos y antihistamínicos (13).

Farmacología

Isatuximab es un anticuerpo monoclonal derivado de la IgG1 que se une a un epítipo extracelular específico del receptor CD38. Esta unión activa diferentes mecanismos que inducen la apoptosis de las células tumorales (13).

La combinación de isatuximab y pomalidomida *in vitro* potencia la lisis de las células del mieloma múltiple con expresión de CD38 por las células efectoras (citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, CCDA), y la eliminación directa de las células tumorales, en comparación con isatuximab en monoterapia (13).

Eficacia

Ensayo clínico EFC14335 (ICARIA-MM): isatuximab en combinación con pomalidomida y dexametasona (Isa-Pd) (11, 13, 14).

La evidencia de la eficacia de isatuximab en combinación con pomalidomida y dexametasona (Isa-Pd) en el tratamiento del MM se basa en el ensayo clínico pivotal ICARIA-MM, de fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico, de 2 grupos, en pacientes con MMRR que habían recibido entre 2 y 4 líneas previas de tratamiento, incluyendo lenalidomida y un IP y habían presentado progresión de la enfermedad en los 60 días posteriores al final del último tratamiento, siendo por tanto refractarios a éste. Los pacientes debían tener enfermedad medible ($\geq 0,5$ g/dl proteína M en suero y/o ≥ 200 mg/24h en orina) y un estado funcional según Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) entre 0 y 2.

Los pacientes debían ser refractarios al tratamiento con lenalidomida y un IP. La refractariedad a estos fármacos se definió de tres formas: intolerancia, progresión durante o dentro de los 60 días posteriores al tratamiento o bien progresión dentro de 6 meses tras haber conseguido al menos una respuesta parcial (RP).

Fueron excluidos del ensayo aquellos pacientes con enfermedad refractaria primaria (pacientes que nunca habían alcanzado al menos una respuesta mínima (RM) con algún tratamiento durante el curso de la enfermedad), pacientes con enfermedad medible únicamente por cadenas ligeras libres, pacientes refractarios a anti-CD38 y expuestos a pomalidomida, así como aquellos con función renal, hepática y de la médula ósea (MO) inadecuada, amiloidosis o leucemia de células plasmáticas. También se excluyeron pacientes con trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos previo con enfermedad de injerto contra huésped activa (GvHD) de cualquier grado y/o tratamiento inmunosupresor en los últimos 2 meses, así como los pacientes con enfermedad gastrointestinal que

pudiera alterar la absorción de pomalidomida, pacientes con alteraciones cardiovasculares y alteraciones de laboratorio que dificultaran el tratamiento o que hicieran a los pacientes no candidatos al tratamiento (11).

La supervivencia libre de progresión (SLP), evaluada por un Comité Independiente de Respuesta (CIR) de acuerdo con los criterios del IMWG en la población por intención de tratar (ITT), fue el criterio de valoración principal de eficacia. Como variables secundarias se analizaron la supervivencia global (SG), la tasa de respuesta global (TRG) y la duración de la respuesta (DR) entre otras. Se determinó la duración de la respuesta para los pacientes que lograron una respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP). La TRG se definió como la proporción de pacientes con respuesta completa estricta (RCe), RC, muy buena respuesta parcial (MBRP) y RP, como mejor respuesta global (MRG), evaluados por el CIR.

Un total de 307 pacientes fueron aleatorizados en una relación 1:1 para recibir isatuximab en combinación con pomalidomida y dexametasona en dosis bajas (Isa-Pd, 154 pacientes) o pomalidomida y dexametasona en dosis bajas (Pd, 153 pacientes). La aleatorización se estratificó por edad (< 75 años frente a ≥ 75 años) y número de líneas previas de tratamiento (2 o 3 frente a > 3).

El tratamiento se administró en ciclos de 28 días en ambos grupos hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Isatuximab a 10 mg/kg se administró en perfusión IV una vez a la semana durante el primer ciclo y, a continuación, cada dos semanas. Pomalidomida 4 mg se administró por vía oral una vez al día desde el día 1 hasta el día 21 de cada ciclo de 28 días. Se administró dexametasona (oral/intravenosa) en dosis bajas, esto es, 40 mg (20 mg en pacientes de edad ≥ 75 años), los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días.

En conjunto, las características demográficas y de la enfermedad al inicio del estudio fueron similares, y los 2 grupos de tratamiento estaban bien equilibrados en cuanto a características basales de los pacientes. La mediana de edad fue 67 años (36-86); el 19,9% tenía ≥ 75 años. El estado funcional según ECOG era de 0 en el 35,7% de los pacientes del grupo Isa-Pd y en el 45,1% de los pacientes del grupo Pd, de 1 en el 53,9% de los pacientes del grupo Isa-Pd y en el 44,4% del grupo Pd, y de 2 en el 10,4% de los pacientes del grupo Isa-Pd y 10,5% de los pacientes del grupo Pd. El 10,4% de los pacientes en el grupo de Isa-Pd frente al 10,5% en el grupo Pd presentaban antecedentes de EPOC o asma, y el 38,6% de los del grupo Isa-Pd y el 33,3% de los del grupo Pd tenían cierto grado de insuficiencia renal (se excluyeron pacientes con aclaramiento de creatinina FG 30 ml/min/1,73m²). El estadio ISS en el momento de incorporarse al estudio fue de I en el 37,5% de los pacientes (41,6% Isa-Pd vs. 33,3% Pd), de II en el 35,5% (34,4% Isa-Pd vs. 36,6% Pd) y de III en el 25,1% (22,1% Isa-Pd vs. 28,1% Pd). El 19,5% de los pacientes (15,6% Isa-Pd y 23,5% Pd) presentaban anomalías cromosómicas de alto riesgo; se detectaron del(17p), t(4;14) y t(14;16) en el 12,1% (9,1% Isa-Pd vs.

15,0% Pd), el 8,5% (7,8% Isa-Pd vs. 9,2% Pd) y el 1,6% (0,6% Isa-Pd vs. 2,6% Pd) de los pacientes, respectivamente. Los pacientes habían recibido una mediana de 3 líneas previas de tratamiento (rango 2-11), todos los pacientes habían recibido anteriormente un IP y lenalidomida y el 56,4% de los pacientes habían recibido un TAPH previo. El 97% y 99% habían sido refractarios a la línea de tratamiento anterior, el 94% y 96% de pacientes eran refractarios a lenalidomida, el 77% y 75% a un IP, el 72% y 70% presentaban ambas características y el 59% de los pacientes eran resistentes a lenalidomida en la última línea de tratamiento.

La mediana de duración del tratamiento con la pauta de isatuximab fue de 41 semanas y con la pauta de comparación, de 24 semanas (11, 13).

A fecha de corte de datos de 11 de octubre de 2018, tras una mediana de seguimiento de 11,6 meses, la mediana de SLP fue de 11,5 meses (IC95%: 9-14) para Isa-Pd y de 6,5 meses (IC 95%: 4-8) para Pd, mostrando un beneficio con una hazard ratio (HR) de 0,596 (IC 95%: 0,44-0,81; p=0,001).

Los datos de eficacia se detallan en la Tabla 2 (ver Anexo). Las curvas de Kaplan-Meier de SLP y SG se muestran en las figuras 1 y 2.

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de la SLP – población ITT – ICARIA-MM (evaluación por el CIR)

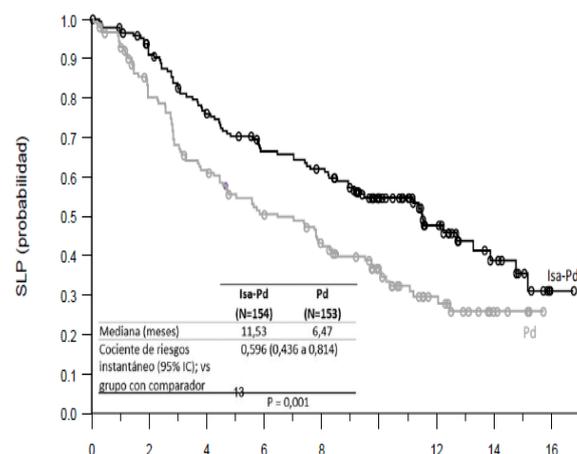
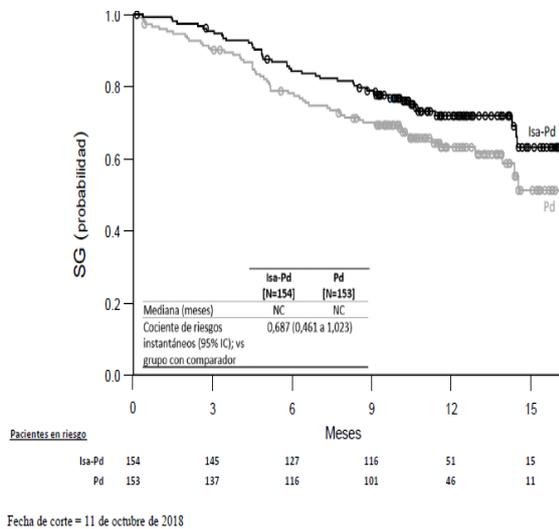


Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier de la SG – población ITT – ICARIA-MM

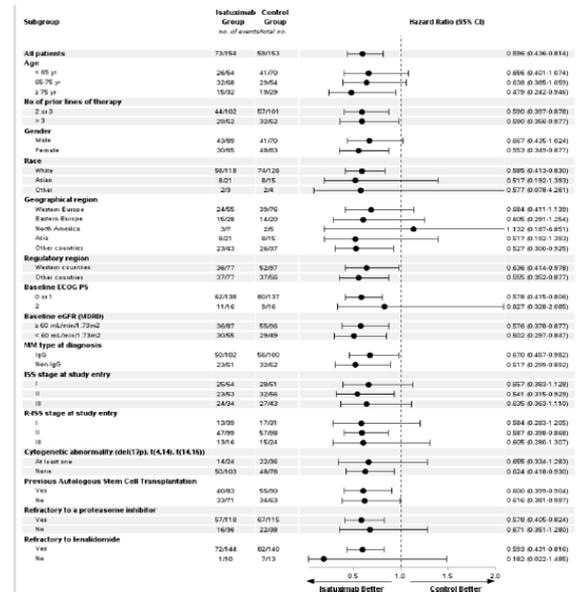


El grupo experimental también mostró superioridad en los objetivos de eficacia secundarios, incluyendo TRG (60% con Isa-Pd frente a 35% con Pd; $p < 0,0001$) o bien MBRP o superior (32% con Isa-Pd frente a 9% con Pd; $p < 0,0001$). Pocos pacientes alcanzaron una RC, 7 con Isa-Pd (5%) y 2 con Pd (1%), no obstante, la tasa de RC podría estar infraestimada debido a la interferencia de isatuximab en la medición de la proteína monoclonal. El grupo Isa-Pd también presentó menor tiempo hasta la respuesta y mayor DR que Pd. En los pacientes con respuesta, la mediana del tiempo hasta la primera respuesta fue de 35 días en el grupo con isatuximab frente a 58 días en el grupo con tratamiento de comparación. La duración media de la respuesta fue de 13,3 meses en el grupo de Isa-Pd vs. 11,1 meses en el grupo de pomalidomida – dexametasona. En el momento del corte de datos, el número de eventos era todavía insuficiente para el análisis definitivo de SG; ninguno de los dos grupos había alcanzado aún la mediana de supervivencia con una proporción de pacientes vivos al año del 72% y 63% para Isa-Pd y Pd, respectivamente. El análisis intermedio mostró una HR de 0,69 (IC95%: 0,46–1,02) en favor de Isa-Pd ($p=0,063$), no estadísticamente significativa.

Análisis de subgrupos

El análisis de subgrupos presenta resultados consistentes en todos los subgrupos (ver Figura 3). No se dispone de datos suficientes para concluir sobre la eficacia de Isa-Pd en pacientes tratados previamente con daratumumab, ya que sólo hubo un paciente en el grupo de isatuximab y ningún paciente en el grupo de comparación recibieron daratumumab previo y los pacientes refractarios a daratumumab fueron excluidos del estudio.

Figura 3. Forest-Plot del análisis de subgrupos para la SLP del estudio ICARIA-MM.



Estudio pivotal EFC15246 (IKEMA): isatuximab en combinación con carfilzomib y dexametasona (Isa-Kd) (13, 15)

La indicación de isatuximab en combinación con carfilzomib y dexametasona (Isa-Kd) se basa en el estudio pivotal IKEMA, un ensayo clínico fase III, randomizado, abierto, multicéntrico, de 2 brazos, en pacientes con MMRR que habían recibido entre una y tres líneas de tratamiento, con estado funcional ECOG ≤ 2 y enfermedad medible ($\geq 0,5$ g/dl proteína M en suero y/o ≥ 200 mg/24h en orina). Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 3:2 a recibir isatuximab en combinación con carfilzomib y dexametasona (Isa-Kd) o carfilzomib y dexametasona (Kd). Los principales criterios de exclusión fueron: enfermedad refractaria primaria, refractoriedad a un anti-CD38 previo, enfermedad medible solo por cadenas ligeras libres, haber recibido tratamiento previo con carfilzomib o tener una fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor del 40%.

La variable principal del estudio fue la SLP evaluada por CIR de acuerdo con los criterios IMWG y definida como el tiempo hasta la progresión de la enfermedad o la muerte. La tasa de respuestas objetivas (TRO), la tasa de MBRP o mejor MBRP (MBRP+), la tasa de RC, la enfermedad mínima residual negativa (EMR-) y la SG fueron las principales variables secundarias.

La aleatorización se estratificó según el número de líneas previas de tratamiento (1 vs. > 1) y el R-ISS (I o II vs. III vs. no clasificado). El análisis de eficacia se llevó a cabo en la población por intención de tratar (ITT).

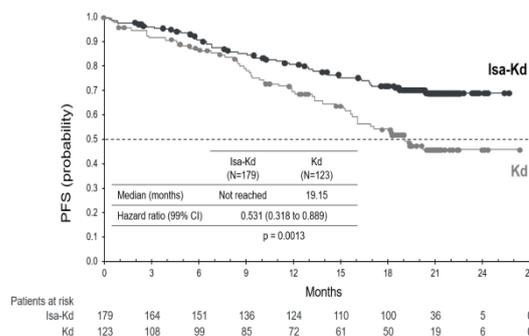
Un total de 302 pacientes fueron aleatorizados para recibir Isa-Kd (179 pacientes) o Kd (123 pacientes), 3 pacientes no recibieron tratamiento (1 en Isa-Kd y 2 en Kd).

El tratamiento se administró en ciclos de 28 días hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Isatuximab a 10 mg/kg se administró en perfusión IV una vez a la semana durante el primer ciclo y, a continuación, cada dos semanas. Carfilzomib 20 mg/m² se administró en perfusión IV los días 1 y 2 y 56 mg/m² los días 8, 9, 15 y 16 del ciclo 1; a partir del ciclo 2, carfilzomib se administró a la dosis de 56 mg/m² los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días. Se administró dexametasona 20 mg por vía intravenosa (IV) los días de la infusión de isatuximab y/o carfilzomib, y por vía oral (VO) los otros días los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23 de cada ciclo de 28 días.

En general, las características demográficas y de la enfermedad estaban bien equilibradas entre los brazos de tratamiento. La mediana de edad fue de 64 años (rango 33-90), el 8,9% de los pacientes tenían ≥ 75 años y el 56% eran varones. Sólo fueron aleatorizados 16 pacientes con ECOG 2 (11 (5,6%) pacientes en el grupo Isa-Kd y 5 (4,1%) en el grupo Kd) y en el 0,6% en el grupo Isa-Kd y 0% en el grupo KD, ECOG 3. El 53,1% de los pacientes en el grupo Isa-Kd y el 59,3% en el grupo Kd presentaban ECOG 0 y el 40,8% y el 36,6% ECOG 1, respectivamente. La mayoría de los pacientes (70%) tenían MM tipo IgG. El ISS al inicio fue I en el 53,0%, II en el 31,1% y III en el 15,2% de los pacientes. El estadio R-ISS al inicio fue I en el 25,8%, II en el 59,6% y III en el 7,9% de los pacientes. El 24,2% de los pacientes presentaban anomalías citogenéticas de alto riesgo: del (17p), t (4; 14) ó t (14; 16) en el 11,3%, 13,9% y 2,0% de los pacientes, respectivamente y 1q21 en el 42,1%. El 20,2% presentaba insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (24,0% en el grupo de Isa-Kd frente al 14,6% en el grupo de Kd). La mediana de líneas de tratamiento previas fue 2 (rango 1-4) en ambos brazos, un 44%, 33% y 21% recibió 1, 2 y ≥ 3 líneas previas respectivamente. Todos los pacientes tenían enfermedad recidivante y la mayoría (72%) tenía enfermedad recidivante y refractaria. Un 32,8% eran refractarios a lenalidomida, un 30% a bortezomib y un 15% lo eran a ambos. El 45,0% eran refractarios a IMD previos (incluido los refractarios a lenalidomida) y el 20,5% eran refractarios tanto a un IP como a un IMD. Un 61,3% de los pacientes habían recibido un TAPH previo. Sólo un sujeto había recibido terapia previa dirigida contra CD38. Hasta la fecha de corte de datos, 168 pacientes suspendieron el tratamiento (84 en el brazo Isa-Kd y 84 en Kd)(15). La duración media del tratamiento fue de 80,0 semanas para el grupo Isa-Kd y de 61,4 semanas para el grupo Kd.

Los datos de eficacia del estudio se detallan la Tabla 3 (ver Anexo). Las curvas de Kaplan-Meier para la SLP se muestran en la Figura 4.

Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier de SLP evaluada por CIR en la población ITT del ensayo IKEMA a fecha de corte de datos de 7 de febrero de 2020 (15).



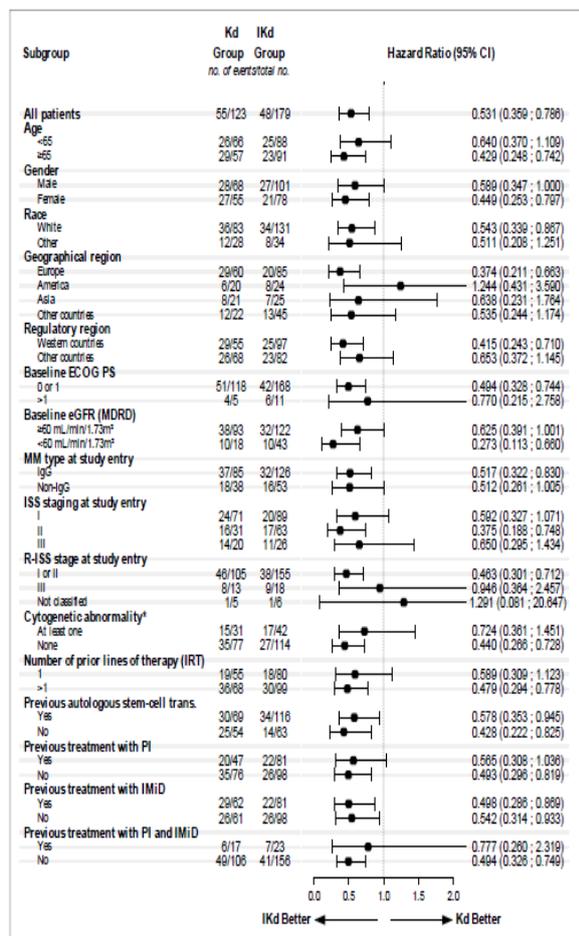
Isa-Kd mostró beneficio en SLP frente a Kd con una HR de 0,531 (IC 99% 0,318 a 0,889), con una diferencia de medianas no alcanzada para Isa-Kd y de 19,15 meses para Kd.

La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera respuesta fue de 1,08 meses en el grupo Isa-Kd y de 1,12 meses en el grupo Kd. Con una mediana de seguimiento de 20,73 meses, el 17,3% de los pacientes del grupo de Isa-Kd y el 20,3% de los pacientes del grupo de Kd habían fallecido. Los datos no son maduros para establecer diferencias de supervivencia en el momento actual. La tasa de EMR negativa en la población por intención de tratar (ITT) fue del 29,6% con Isa-Kd y del 13% con Kd (p=0,0008). Los resultados de cuestionarios de datos de calidad de vida sugieren que agregar isatuximab a Kd no afecta negativamente a la calidad de vida relacionada con la salud, si bien, se tienen que considerar los sesgos inherentes a este tipo de estudios abiertos (15)

Análisis de subgrupos

Se realizaron análisis de subgrupos preespecificados cuando hubo al menos 10 pacientes en cada brazo de tratamiento dentro de un subgrupo. El Forest-Plot del análisis de subgrupos de SLP se muestra en la Figura 5. No se encontró interacción intergrupo en ningún caso, por lo que con estos datos, ningún subgrupo de pacientes puede excluirse del beneficio clínico del estudio.

Figura 5. Forest-plot del análisis de subgrupos para SLP del estudio IKEMA



CI, Confidence interval; PFS, Progression-free survival; IRC, Independent Response Committee; America includes: United States, Canada and Brazil
MM, Multiple Myeloma; Ig, Immunoglobulin; ISS, International staging system; R-ISS, Revised International staging system; IRT, Interactive Response Technology

En el análisis de sensibilidad sin censurar para la terapia anti-mieloma adicional, no se alcanzó la mediana de SLP en el grupo Isa-Kd y fue de 19,0 meses (IC del 95%: 15,38-NA) en el grupo Kd (HR 0,572; IC del 99%: 0,354-0,925, $p = 0,0025$). En general, los resultados de otros objetivos secundarios fueron favorables al brazo Isa-Kd: duración de la respuesta, tiempo hasta la progresión, tiempo hasta el siguiente tratamiento, PFS2 y respuesta renal.

Seguridad

Isatuximab interfiere con las pruebas serológicas (introduciendo posibles falsos positivos en las pruebas indirectas de antiglobulina, detección de anticuerpos, paneles de identificación de anticuerpos y pruebas cruzadas de globulina antihumana) y también con las pruebas de

electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas (interfiriendo con clasificación de respuesta del IMWG) (13).

Isa-Pd (ensayo clínico ICARIA-MM) (11, 13).

Los principales datos de seguridad de la combinación Isa-Pd, proceden de 576 pacientes del ensayo pivotal ICARIA-MM (N=152) y de 5 ensayos clínicos de soporte donde los participantes recibieron al menos una dosis de isatuximab.

El perfil de seguridad de isatuximab a largo plazo (> 12 meses) es limitado, ya que solamente 99 y 23 pacientes del estudio ICARIA-MM recibieron isatuximab durante al menos 12 y 18 meses, respectivamente, y la mediana de ciclos administrados fue de 10 (~ 9,1 meses). En un 90,8% vs. 79,9% se notificaron efectos adversos relacionados con el tratamiento (EART) en el grupo Isa-Pd y Pd, respectivamente, en un 86,8% vs. 70,5% efectos adversos (EA) de grado ≥ 3 , en el 71,7% vs. 47,7% EART de grado ≥ 3 , en el 61,8% vs. 53,7% EA graves y en el 35,5% vs. 16,1% EART graves. La incidencia de EA con desenlace fatal durante el tratamiento fue del 7,2% con Isa-Pd vs. 8,7% con Pd, y los EA que llevaron a la interrupción definitiva del tratamiento fueron del 7,2% con Isa-Pd vs. 12,8% con Pd. El motivo principal para la suspensión del tratamiento fue la progresión de la enfermedad (43,4% Isa-Pd vs. 59,1% Pd) y las reacciones infusionales (RRP) de grado ≥ 3 . Un 2,6% de los pacientes que recibieron isatuximab suspendieron el tratamiento por RRP. Los EA que con mayor frecuencia llevaron a retrasar la dosis de isatuximab fueron neutropenia, neumonía, infección del tracto respiratorio superior y RRP.

Los EA de especial interés (EAEI) en el estudio ICARIA-MM fueron las RRP en el 38,2% vs. 0% (grado ≥ 3 : 2,6% vs. 0%) en el grupo Isa-Pd vs. Pd, respectivamente, las infecciones en el 80,9% vs. 64,4% (grado ≥ 3 : 42,8% vs. 30,2%), las infecciones del tracto respiratorio en el 74,3% vs. 53,0% (grado ≥ 3 : 36,2% vs. 24,2%) mayoritariamente disnea y tos productiva, los síndromes mielodisplásicos (SMD) en el 3,9% con Isa-Pd y 0,7% con Pd, la neutropenia 84,8% vs. 70,1% (grado ≥ 3 : 30,3% vs. 20,1%) con Isa-Pd y Pd, respectivamente, la trombocitopenia de grado 3-4 en el 30,9% con Isa-Pd y las hemorragias en el 8,6% vs. 11,4% con Isa-Pd y Pd, respectivamente.

Con respecto a los trastornos cardíacos, los EA notificados con más frecuencia en el grupo de Isa-Pd vs. Pd, fueron las arritmias cardíacas (11,2% vs. 2,0%), principalmente debidas a fibrilación auricular (4,6% vs. 2,0%). La insuficiencia cardíaca, la fibrilación auricular y el infarto de miocardio son acontecimientos adversos conocidos de pomalidomida. El aumento de la creatinina en sangre de grado 3 y daño renal terminal fue mayor en el grupo Pd que en el grupo de Isa-Pd (8,8% vs. $\leq 3,6\%$ y 2,6% vs. 7,4%, respectivamente). Con respecto a la función hepática, ninguno de los 6 pacientes en los que se cumplía algún criterio de la Ley de Hy, fue posteriormente confirmado. Se produjo neutropenia febril de grado ≥ 3 en el 11,8% frente al 2,0% en el grupo de Isa-Pd y Pd, respectivamente, y la

incidencia de infecciones neutropénicas fue del 25,0% vs. 19,5% (grado ≥ 3 : 13,2 vs. 9,4%), respectivamente.

De 576 pacientes tratados con isatuximab, se ha comunicado síndrome de lisis tumoral (SLT) en 3 pacientes (0,5%). Respecto a la inmunogenicidad, del total de pacientes evaluables para anticuerpos anti-fármaco (ADA) (N=564), el 2,3% desarrolló ADA durante el tratamiento con isatuximab. La neumonía (1,3%) y otras infecciones (2,0%) fueron la principal causa de muerte, 2 pacientes fallecieron por fibrilación auricular durante el tratamiento. No se comunicaron EA fatales en el periodo posterior al tratamiento ni casos de reactivación viral con isatuximab, pero persiste el riesgo potencial de la misma.

El perfil de seguridad parece ser peor en pacientes mayores de 75 años (ninguno de los pacientes del ensayo pivotal tenía más de 85 años), en varones, en pacientes con insuficiencia renal e insuficiencia hepática.

La monoterapia con isatuximab parece tolerarse mejor que la combinación con Pd, con un aumento de la toxicidad, con mayor proporción de EA grado ≥ 3 y EA graves, si bien no resultó en un aumento en la suspensión de los tratamientos del estudio o muertes. En general, los EA están en consonancia con la toxicidad conocida de Pd y los anti-CD38, predominando las RRP, citopenias e infecciones respiratorias (12). La comparación con otros esquemas combinados es difícil, debido a la heterogeneidad de los estudios y al tamaño de muestra limitado.

Isa-Kd (ensayo clínico IKEMA) (13, 15).

La seguridad de isatuximab en combinación con Kd (Isa-Kd), procede principalmente del estudio pivotal IKEMA, y de otros 9 estudios de isatuximab en MM (15).

En el estudio IKEMA la adición de isatuximab a la combinación de carfilzomib y dexametasona (Kd) aumentó la toxicidad en algunos de los parámetros analizados. Sin embargo, no hubo un aumento en EA graves, de muertes durante el tratamiento o de suspensiones del tratamiento por EA. Los EA notificados fueron, en general, los esperados en función de los mecanismos de acción de los fármacos utilizados y en línea con los ya conocidos para isatuximab y Kd, con RRP (predominantemente de grado 1-2), neutropenia e infecciones respiratorias como los más frecuentes. Los EA se manejaron con modificaciones de la dosis y procedimientos clínicos y terapéuticos habituales.

En el estudio IKEMA, a fecha de corte de datos (07 de febrero de 2020), un mayor número de pacientes en el brazo Isa-Kd continuaban en tratamiento en comparación con el brazo Kd (52,0% vs. 30,9%) mientras que una menor proporción de pacientes había suspendido todos los tratamientos del estudio (46,9% vs. 68,3%). Las principales razones para suspender el tratamiento fueron la progresión de la enfermedad (29,1% con Isa-Kd vs. 39,8% con Kd) y los EA (8,4% Isa-Kd vs. 13,8% Kd), principalmente neumonía, hipertensión y neoplasias. El grado de exposición al tratamiento fue mayor en el brazo Isa-Kd en comparación con el brazo Kd; los pacientes con al menos

18 ciclos de tratamiento fueron del 57,6% en Isa-Kd vs. 39,3% en Kd.

Se notificaron EA en el 95,9% y 97,2% con Isa-Kd y Kd respectivamente, EA de grado ≥ 3 en el 76,8% y 67,2%, EA de grado 5 en el 3,4% y 3,3%, EA graves en el 59,3% y 57,4% en los grupos de Isa-Kd y Kd. Los EART de cualquier grado se notificaron en el 86,4% y 80,3% con Isa-Kd y Kd, respectivamente, los EART de grado ≥ 3 en el 49,2% y 47,5% y los EART graves en el 24,9% y 25,4%, respectivamente.

Los principales EART con Isa-Kd vs. Kd fueron las reacciones infusionales (44,6% vs. 3,3%), hipertensión (23,7% vs. 27,9%), fatiga (21,5% vs. 13,9%), insomnio (20,3% vs. 19,7%) y disnea (18,6% vs. 17,2%). Los EART de grado ≥ 3 más frecuentes fueron hipertensión (13,0% vs. 18,9%), neumonía (5,1% vs. 4,9%) y trombocitopenia (2,3% vs. 6,6%). Los EA graves más frecuentes fueron las infecciones (37,9% Isa-Kd vs. 30,3% Kd), con una mayor incidencia de neumonía (18,1% en el grupo Isa-Kd vs. 11,5% en el grupo Kd), los eventos cardíacos (7,3% vs. 4,9%), las complicaciones del procedimiento (6,2% vs. 3,3%), los acontecimientos musculoesqueléticos (5,6% vs. 4,9%) y los trastornos vasculares (2,8% vs. 6,6%). Otros EA con Isa-Kd fueron: pirexia (9%), disminución del apetito (7,3%), vómitos (15,3%), cefalea (14,7%), hipertensión (36,7%) y náuseas (15,8%).

En cuanto a los EA fatales, hubo 30 (16,9%) muertes en el grupo de Isa-Kd y 25 (20,5%) en Kd, principalmente debidas a la progresión: 18 (10,2%) muertes en el grupo de Isa-Kd y 19 (15,6%) en el grupo de Kd. La mayoría de las muertes (45 de 55) ocurrieron durante el periodo posterior al tratamiento. De los 55 pacientes que murieron durante el estudio, se notificaron EA de grado 5 (es decir, EA con desenlace fatal durante el estudio) independientemente de la causalidad de la muerte en 16 pacientes (10 [5,6%] en brazo Isa-Kd y 6 [4,9%] en el brazo Kd). En 5 (2,8%) pacientes en el grupo Isa-Kd y en 2 (1,6%) pacientes en el grupo Kd, fueron los EA los que ocasionaron la muerte. De las 5 muertes del brazo Isa-Kd, 2 se relacionaron con el tratamiento: neumonía atípica en un paciente (durante el periodo de tratamiento) y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en otro paciente (durante el periodo postratamiento). Durante el periodo posterior al tratamiento, la principal causa de muerte fue la progresión de la enfermedad, con menor incidencia en el grupo de Isa-Kd que en el grupo de Kd (9,6% frente a 14,8%).

La incidencia de pacientes con EA que llevaron a la interrupción definitiva del tratamiento fue menor en el grupo de Isa-Kd (15 [8,5%]) que en el grupo de Kd (17 [13,9%]), y la neumonía fue la principal causa de interrupción(8). Hubo más pacientes en el grupo de Isa-Kd con EA que llevaron a suspender carfilzomib (14,7% vs. 0,8%), siendo los eventos cardíacos el principal motivo (7,3% en el grupo Isa-Kd). La tasa de interrupción en los pacientes con Isa-Kd parece similar a la observada en el análisis agrupado para Isa-Pd (7,4%) e isatuximab-dexametasona (6,5%). El retraso en la administración de

una dosis de cualquier fármaco debido a EA se notificó con más frecuencia en el grupo de Isa-Kd (59,9%) que en el grupo de Kd (45,1%), los EA más frecuentes que motivaron retrasos en la administración de cualquier fármaco fueron las infecciones, siendo las más frecuentes la infección del tracto respiratorio superior, la bronquitis y la neumonía.

La cardiotoxicidad es un EA conocido de carfilzomib, pero la adición de isatuximab a Kd no aumentó la incidencia de EA cardiotóxicos (23,7% vs. 22,1% para todos los grados; 7,3% vs. 7,4% EA de grado ≥ 3). Se produjeron RRP de cualquier grado en el 45,8% de los sujetos en casi todos los casos en el primer ciclo y fueron de grado 1-2. La combinación de isatuximab con Kd se asoció con neutropenia (17,5% de grado 3 y 1,7% de grado 4; frente a 6,6% de grado 3 y 0,8% de grado 4 para Kd) y aumento del riesgo de infecciones respiratorias (de cualquier grado: 83,1% vs. 73,8% y de grado ≥ 3 : 32,2% vs. 23,8%), principalmente debido a una mayor incidencia de infección de las vías respiratorias superiores, bronquitis y neumonía y otras infecciones respiratorias, con un 1,1% de neutropenia febril. La alta incidencia de infecciones respiratorias también se encontró en el estudio de registro ICARIA con incidencia similar. Un 2,8% de los pacientes en el grupo Isa-Kd y el 4,9% en el grupo Kd suspendieron el tratamiento por infecciones y hubo infecciones con desenlace fatal fuera del contexto de la progresión de la enfermedad en 4 pacientes en el brazo de Isa-Kd y un paciente en el brazo de Kd.

Las segundas neoplasias malignas primarias (SNP) se notificaron con mayor frecuencia en el grupo Isa-Kd (13 sujetos (7,3%) frente a 6 (4,9%) en Kd), todas eran tumores sólidos y principalmente cáncer de piel. La incidencia de SNP para la combinación Isa-Kd (7,3%) fue más alta que la observada con Isa-Pd (3,3%) o Isa-d (2,9%) a pesar de que la población con Isa-Pd/Isa-d estaba más pretratada. Los tumores sólidos distintos del cáncer de piel se diagnosticaron dentro de los 3 meses posteriores al inicio del tratamiento en 3 pacientes (1,7%) tratados con Isa-Kd y en 2 pacientes (1,6%) tratados con Kd.

Las hemorragias de cualquier grado se notificaron con más frecuencia en el brazo Isa-Kd (19,8%) vs Kd (12,3%). La incidencia de hemorragias de grado 3 (4 [2,3%] en el brazo de Isa-Kd y 1 [0,8%] en el brazo de Kd) o 4 (1 paciente en el brazo de Isa-Kd) fue baja. No parece haber correlación entre la trombocitopenia de grado 3-4 y las hemorragias. Los EA de grado 3 por alteraciones de valores de laboratorio en el brazo de Isa-Kd comparados con Kd, fueron: hiperglucemia (6,1% vs. 2,9%), hiponatremia (7,9% vs. 4,1%) e hipofosfatemia (9,7% vs. 5,8%). Las alteraciones de la función hepática más graves (grado 3) ocurrieron en el grupo de Isa-Kd (aumento de ALT 4,0% y aumento de AST 4,0%) que en el grupo de Kd (aumento de 2,5% para ALT de grado 3, aumento de AST de 0,8%), no encontrándose una relación entre isatuximab y estas anomalías específicas de laboratorio.

No hubo diferencias clínicamente significativas en la toxicidad en los análisis de subgrupos para raza, sexo, ECOG, insuficiencia renal y hepática. Además, no hubo diferencias marcadas entre los dos grupos por las líneas de terapia recibidas previamente en la incidencia de EART ni otros EA importantes(15). Como era de esperar, la incidencia de EA de grado ≥ 3 aumentó con la edad en los brazos de Isa-Kd y Kd y la incidencia de EA graves fue mayor en pacientes ≥ 65 años, si bien, el perfil de EA fue similar.

En comparación con otros regímenes de combinación de isatuximab, Isa-Kd tuvo tasas de muerte más bajas durante el período de tratamiento (3,4% Isa-Kd frente al 9,0% Isa-Pd y 6,5% Isa-d) y el período posterior al tratamiento (13,6% frente al 18,4% y 28,3%) a pesar de una mayor duración de exposición con Isa-Kd (mediana 80 semanas) en comparación con pacientes de otros estudios: Isa-Pd (mediana 41,0 semanas), pacientes con Isa (+/- Dex) como agente único (mediana 15,7 semanas). En general, la causa de muerte fue similar a la de otros regímenes combinados, aunque el tamaño de la muestra es pequeño y no permite una comparación adecuada.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Los pacientes incluidos en los estudios ICARIA-MM e IKEMA presentaban función hematopoyética, hepática y renal adecuada, lo que no se ajusta a la realidad de la práctica clínica, los pacientes con un estado avanzado de la enfermedad es más probable que presenten insuficiencia renal, si bien, de acuerdo con el análisis de farmacocinética poblacional y la seguridad clínica, no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a grave (13). Por otro lado, el tratamiento se administra hasta la progresión o toxicidad inaceptable, sin embargo, los datos de seguridad a largo plazo (> 12 meses) son limitados.

Otra de las limitaciones de los estudios ICARIA-MM e IKEMA es que la variable principal, la SLP, es una variable intermedia, mientras que la SG fue una variable secundaria, para la que no se dispone de datos maduros y no alcanza la significación estadística. El hecho de tratarse de un ensayo abierto podría restar validez a la variable principal, si bien la evaluación por un comité central independiente, contribuye a minimizar el riesgo.

El objetivo del tratamiento del MM debe ser alcanzar la mayor profundidad de respuesta, especialmente alcanzar valores indetectables de EMR, que puedan impactar positivamente en la SLP y SG. La EMR fue una variable secundaria del estudio IKEMA y se puede considerar una variable subrogada robusta, sin embargo, con esta combinación todavía no se ha demostrado el beneficio de esta variable sobre la SG. Un metaanálisis publicado recientemente muestra que las mejoras en los resultados de la SLP se asocian con umbrales de sensibilidad más estrictos y establece el papel de la EMR negativa en la mejora de la supervivencia a largo plazo en una cohorte heterogénea de pacientes con mieloma múltiple (16).

Se desconoce la eficacia de isatuximab después del tratamiento con daratumumab, ya que solo se incluyó a 1 paciente que había recibido previamente tratamiento con daratumumab en el estudio ICARIA-MM.

Evaluaciones por otros organismos

El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ha publicado el informe TA658, que considera que la combinación Isa-Pd es una opción para el tratamiento del MMRR en pacientes que han recibido tres líneas de tratamiento previas, incluyendo lenalidomida y un inhibidor del proteasoma y que han experimentado una progresión de la enfermedad durante el último tratamiento (17). El NICE no hace recomendaciones de la combinación Isa-Kd (informe [TA727]) al no haber aportado el Titular de la autorización de comercialización la documentación necesaria para su evaluación a fecha de elaboración de este informe (18).

También se ha publicado una evaluación del Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) para las combinaciones de isatuximab Isa-Pd e Isa-Kd para las que se considera que no añaden beneficio a las combinaciones ya autorizadas (20).

Valoración del beneficio clínico

Para valorar el beneficio clínico de las combinaciones Isa-Pd e Isa-Kd se ha utilizado el Formulario 2b de la escala de beneficio clínico de la ESMO (V1.1) (20), que aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. De hecho, la escala no contempla ni la patología (MM) ni isatuximab, dado que el formulario está orientado a tumores sólidos y, a pesar de que actualmente se utiliza para enfermedades hematológicas, se está elaborando un formulario específico para valorar tumores hematológicos que se publicará próximamente.

Se ha utilizado el Formulario 2b dado que se trata de estudios con una terapia que no es curativa, con la SLP como variable primaria y cuya ganancia frente al tratamiento estándar es >6 meses. De acuerdo con dicha escala, Isa-Pd e Isa-Kd tendrían un grado 3 de beneficio por cumplir el criterio de $HR < 0,65$ y una ganancia en la SLP de más de 3 meses. Si se tuviera en cuenta la mejora en la calidad de vida subiría un nivel, pero parece que no hay una mejora significativa de la calidad de vida, aunque tampoco deterioro de la calidad de vida/síntomas relacionados con el cáncer. Si se realiza un ajuste en la categoría, Isa-Pd solo cumpliría un factor, la mejora de la SLP, sin datos maduros de SG, al aplicar este ajuste en la categoría bajaría a 2. No hay más factores que modifiquen la categorización, por tanto, Isa-Pd tendría un grado 2 de beneficio clínico. Si este mismo ajuste se realiza para la combinación Isa-Kd, además de mejorar la SLP mejora la SG, aunque para esta última los resultados son aún inmaduros, y por el momento tendría categoría 3 de beneficio clínico. Al no tener datos maduros en la variable

final, no hay evidencia suficiente para afirmar que la mejoría obtenida en SLP se va a traducir en una mayor supervivencia de los pacientes.

DISCUSIÓN

Tratamiento MMRR en pacientes que han recibido dos o más líneas de tratamiento previas (tercera línea o posterior)

La elección del tratamiento en pacientes con MMRR que han recibido dos o más líneas de terapia previas se está haciendo cada vez más complicada (21). Un estudio reciente mostró que los pacientes que son refractarios a dos IP, dos IMD y un anticuerpo monoclonal CD38 presentaban una mediana de SG de solo 5,6 meses (22). Los pacientes refractarios a lenalidomida y bortezomib pueden ser tratados con combinaciones con carfilzomib como DKd o IsaKd o bien otras combinaciones basadas en pomalidomida y dexametasona, bien como doblete o bien añadiendo daratumumab (DPd), isatuximab (IsaPd) o elotuzumab (EloPd). Otros regímenes posibles son daratumumab en monoterapia, belantamab mafodotin en monoterapia, selinexor con dexametasona o melflufen. EloPd e IsaPd han sido aprobados recientemente por la EMA en este contexto.

El ensayo ICARIA-MM (11, 14) incluyó pacientes que habían recibido una media de 3 líneas previas (2-11) y que fueron aleatorizados a recibir Isa-Pd o bien Pd. El porcentaje de pacientes con riesgo citogenético alto fue mayor en el grupo control (23,5% Pd vs. 15,6% Isa-Pd) y para un alto porcentaje de pacientes el riesgo era desconocido (26% Pd vs. 18% Isa-Pd). En el momento del corte de datos, tras una mediana de seguimiento de 11,6 meses, el 42% de los pacientes en el brazo experimental vs. 23% en el brazo control seguían en tratamiento. La progresión de la enfermedad fue el principal motivo para suspender el tratamiento en ambos grupos (43% Isa-Pd vs. 58% Pd).

La mediana de la SLP (variable principal) fue de 11,53 meses en el grupo Isa-Pd vs. 6,47 meses en el grupo Pd (HR 0,596; IC 95%: 0,44 - 0,81), $p = 0,001$, siendo consistente en todos los subgrupos analizados, sin interacción entre subgrupos. Los resultados del análisis primario de SLP se apoyaron en 5 análisis de sensibilidad, que mostraron HR que van desde 0,568 a 0,602. La TRG basada en la evaluación del Comité Independiente, mejoró significativamente con la adición de isatuximab a Pd en la población por ITT (60,4% frente a 35,3%). El porcentaje de pacientes que alcanzaron una MBRP o mejor fue del 31,8% (IC 95%: 0,246-0,398) vs. 8,5% (IC 95%: 0,046-0,141), $p < 0,0001$ en los pacientes que recibieron Isa-Pd vs. Pd respectivamente y la tasa de beneficio clínico también aumentó significativamente (66,9% vs. 46,5%). Se alcanzó EMR negativa en 8 pacientes del grupo Isa-Pd (5%) frente a ningún paciente del grupo Pd. A pesar de que la negativización de la EMR es uno de los factores más importantes que contribuyen a la relación entre calidad de la respuesta y resultados a largo plazo, las características de

los pacientes incluidos en el estudio (en recaída y refractarios a tratamientos previos) devalúa la posible repercusión de estos resultados. La mediana de SG (variable secundaria) en el momento del corte de datos no se había alcanzado en ninguno de los grupos de tratamiento. La tasa de SG a los 12 meses fue de 72% para Isa-Pd y de 63% para Pd (HR 0,687 (IC95%: 0,461–1,023), $p=0,0631$). El análisis final de la SG se espera para 2021, una vez que se alcance el número previsto de eventos (220 muertes). El número de eventos de supervivencia a fecha de corte de datos no son suficientes para establecer diferencias.

El tratamiento con Isa-Pd tuvo mayor incidencia de EART, EA de grado ≥ 3 , en comparación con el tratamiento con Pd. Los EA observados con mayor frecuencia en el grupo de Isa-Pd fueron RRP, infecciones, EA respiratorios, neutropenia y trombocitopenia. Los EA fueron los esperados al combinar un esquema de Pd con un anticuerpo anti-CD38. La incidencia de SNP parece ser mayor cuando se agrega isatuximab al tratamiento con Pd, por lo que debe ser monitorizado (11).

Respecto al diseño del estudio ICARIA-MM, pomalidomida es un control aceptable, ya que representa una de las opciones de tratamiento disponibles para la población objetivo propuesta. En el momento en que se inició el estudio, daratumumab con pomalidomida y dexametasona (DaraPd) no estaba aprobado, por lo que impidió realizar ensayos con daratumumab como comparador activo.

Daratumumab en monoterapia fue estudiado y financiado en 2017 para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que habían recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que habían presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento. Los pacientes incluidos en los estudios habían recibido múltiples líneas previas de tratamiento (mediana 4 y 5) presentando alta refractariedad. Los pacientes habían agotado las opciones estándar de tratamiento como agentes alquilantes, TAPH, bortezomib y lenalidomida, y además fueron en gran medida refractarios a nuevas terapias como pomalidomida (63% de los casos) y carfilzomib (48%). La variable principal de eficacia mostró tasas de respuesta globales del 36% que, unidas a los resultados de las variables secundarias duración de la respuesta, SLP, y SG, se consideraron relevantes en la práctica clínica, dado el pobre pronóstico de los pacientes en esta fase de la enfermedad (23).

Elotuzumab ha sido recientemente autorizado en combinación con pomalidomida y dexametasona (EloPd) para el tratamiento de pacientes adultos con MMRR que han recibido al menos dos tratamientos previos incluyendo lenalidomida y un IP y que han demostrado progresión de la enfermedad en el último tratamiento (24), pero no está financiado. La combinación EloPd, se evaluó en un estudio de fase II CA204125, en el que los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a recibir EloPd ($n = 60$) o Pd ($n = 57$).

La mediana de ciclos de tratamiento fue 9 para el brazo de Elo-Pd y 5 para el brazo Pd. La variable primaria fue la SLP por ITT evaluada por el investigador según los criterios IMWG. Tras un período de seguimiento de 9 meses, la mediana de SLP fue 10,25 meses (IC 95%: 5,59 a no alcanzada) en el brazo de Elo-Pd y 4,67 meses (IC 95%: 2,83-7,16) en el brazo de Pd (HR 0,54; IC 95%: 0,34-0,86; $p = 0,0078$) (25). Los datos de SG (variable secundaria) del análisis exploratorio no fueron maduros en el momento del punto de corte (29 de noviembre de 2018) con un seguimiento mínimo de 18,3 meses. Un total de 40 (67%) pacientes continuaban vivos en el brazo de Elo-Pd y 29 (51%) en el brazo de Pd. No se alcanzó la mediana de SG en el grupo de tratamiento de Elo-Pd (HR 0,54; IC 95%: 0,30-0,96) (24).

Selinexor + dexametasona (Sd) o belantamab mafodotina en monoterapia, han sido autorizados para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes adultos, que han recibido al menos cuatro terapias previas y cuya enfermedad es refractaria a un IP, un IMD, y un anticuerpo monoclonal anti-CD38 y que hayan demostrado progresión de la enfermedad en la última terapia (26). Está pendiente la decisión de financiación para belantamab mafodotina, mientras que selinexor no está comercializado en España. Con Sd se logró una mediana de SLP de 3,7 meses y una mediana de SG de 8,6 meses en un estudio de fase II con 122 pacientes con MMRR. Los pacientes habían recibido una media de 7 líneas previas. La fatiga, las náuseas y la disminución del apetito fueron los EA más frecuentes, que en general de grado 1 o 2, los EA de grado 3 se notificaron en el 25% y no hubo EA de grado 4 (27).

El estudio 205678 multicéntrico, abierto, con dos brazos, de fase II evaluó la eficacia y toxicidad de belantamab mafodotina en monoterapia. La variable principal fue la TRG evaluada por un CIR según los criterios de IMWG que en el grupo que recibió la dosis de 2,5 mg/kg fue del 32%. La tasa de beneficio clínico (TBC), medida como la suma de RCe, RC, MBRP, RP y respuesta mínima (RM) fue del 36% (IC 95%: 26,6-46,5). La mediana de DR fue de 11 meses y la mediana de SG de 13,7 meses (IC 95%: 9,9 a No alcanzado), con una mediana de SLP de 2,9 meses. Tanto pacientes que habían recibido un TAPH como los no considerados candidatos al mismo fueron incluidos en el estudio. Los EA de grado 3-4 más comunes incluyeron queratopatía (27%), trombocitopenia y anemia (28, 29).

En ausencia de estudios comparativos, ninguna de estas combinaciones puede considerarse de elección sobre las demás y, por tanto, factores como la respuesta a líneas previas, el distinto perfil de toxicidad o la conveniencia, son la base para la elección de una de ellas. Todas ellas se contemplan como alternativas terapéuticas en la guía ESMO de mieloma múltiple publicada en 2021 (8).

Tratamiento del MMRR en pacientes que han recibido de una a tres líneas de terapia previa (segunda línea o posterior)

El MM en recaída y/o refractario adquiere progresivamente mutaciones adicionales o alteraciones genéticas que aumentan la agresividad y la resistencia al tratamiento, acortándose la duración de la remisión tras las sucesivas líneas de rescate hasta un estado de refractariedad en el que ya no hay respuesta al tratamiento (30).

El tratamiento del MM en recaída debe tener en cuenta varios factores, entre ellos los factores biológicos de la enfermedad, comorbilidades y fragilidad del paciente y además la duración de la respuesta obtenida con la(s) líneas anteriores y los efectos adversos de los fármacos empleados. No existen estudios que permitan guiar la secuenciación de tratamientos.

En general, se prefieren combinaciones con fármacos a los que el paciente no haya sido expuesto o, al menos, a los que no haya demostrado refractariedad (12). En aquellos pacientes con una recaída o progresión temprana es recomendable incorporar fármacos de diferente mecanismo de acción a los utilizados previamente. Cuando bortezomib o lenalidomida no se han agotado en el tratamiento de primera línea, suelen formar parte de la combinación empleada en la primera recidiva.

El TAPH de rescate puede ser una opción para los pacientes que han conseguido una remisión inicial de ≥ 36 meses (8). En la primera recaída las combinaciones triples basadas en IP, IMD y anticuerpos monoclonales junto con corticoides (dexametasona) han demostrado mayor eficacia que las dobles combinaciones, si bien, no se dispone de datos comparativos entre todas las alternativas.

La combinación de isatuximab, carfilzomib y dexametasona (Isa-Kd) en pacientes adultos con MMRR que han recibido al menos una terapia previa, se basa en los resultados del estudio de fase III IKEMA (15), aleatorizado y abierto en el que se incluyeron a 302 pacientes. La mediana de la SLP (variable principal), fue de 19,15 meses para Kd mientras que para Isa-Kd no se había alcanzado tras una mediana de seguimiento de 20,7 meses y con 103 eventos de SLP medidos por un CIR. El tratamiento con Isa-Kd redujo el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en un 47 % (HR 0,531, IC del 99%: 0,318-0,889, $p=0,0007$) en comparación con Kd, diferencia estadísticamente significativa, con una tasa de SLP al año del 81% vs. 70% para Isa-Kd y Kd, respectivamente y tasa de SLP a los 2 años del 69% y 46%, respectivamente. El análisis de las curvas de SLP sugieren que el beneficio de añadir isatuximab a la combinación Kd puede ser menor para aquellos pacientes que presentan progresión temprana (dentro de los 6 a 9 meses posteriores al inicio del tratamiento) y para aquellos con buen pronóstico, si bien el efecto del tratamiento no se puede determinar con precisión debido al alto nivel de censura después de 18 meses.

Los resultados de la combinación Isa-Kd sobre Kd en SLP se vieron confirmados con los resultados favorables en las variables secundarias del estudio, sin detrimento de la calidad de vida de los pacientes (15), si bien, se tienen que considerar los sesgos inherentes a este tipo de estudios

abiertos. La tasa de EMR negativa en la población por intención de tratar (ITT) fue del 29,6% con Isa-Kd y del 13% con Kd ($p=0,0008$), diferencias estadísticamente significativas, casi el 30% de los pacientes tratados con el tratamiento en combinación con isatuximab alcanzaron niveles indetectables de MM. La DR no se había alcanzado en ninguno de los brazos de tratamiento (HR 0,425). Las TRO fueron del 86,6% con Isa-Kd y del 82,9% con Kd ($p=0,3859$), con RC del 39,7% en el grupo de Isa-Kd y del 27,6% en el grupo de Kd y RP del 14% vs. 26,8%, respectivamente y MBRP en el 72,6% y 56,1%, respectivamente. En el momento del análisis intermedio, los datos de SG seguían siendo inmaduros (eventos 17,3% Isa-Kd vs. 20,3% Kd) (15).

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) con Isa-Kd fueron reacciones a la infusión (45,8%), hipertensión (36,7%), diarrea (36,2%), infección de las vías respiratorias altas (36,2%), neumonía (28,8%), fatiga (28,2%), disnea (27,7%), insomnio (23,7%), bronquitis (22,6%) y lumbalgia (22%). Se produjeron reacciones adversas graves en el 59,3% de los pacientes que recibieron Isa-Kd y en el 57,4% que recibieron Kd. La reacción adversa grave más frecuente fue la neumonía (21,5%). Se observaron EA de grado ≥ 3 en el 76,8% de los pacientes con Isa-Kd frente al 67,2% con Kd. Las principales razones para la interrupción del tratamiento fueron la progresión de la enfermedad (29,1% Isa-Kd frente al 39,8% Kd) y los EA (8,5% con IsaKd y 13,9% con Kd) (15).

Aunque los resultados obtenidos con la combinación Isa-Kd se consideran aún inmaduros para SG, son clínicamente relevantes en una población de pacientes con MMRR que ya han recibido al menos una línea de tratamiento. También se debe considerar que añadir isatuximab a Kd aumenta la toxicidad, con mayor proporción de EA grado ≥ 3 (76,8% Isa-Kd vs. 67,2% Kd) y EA graves (59,3% Isa-Kd vs. 57,4% Kd) y que hubo una mayor proporción de pacientes con hemorragias y segundas neoplasias malignas primarias con respecto a otros estudios. No se informó mayor frecuencia de EA fatales (3,4% Isa-Kd vs. 3,3% Kd), ni EA que llevaran a suspender el tratamiento (8,5% Isa-Kd vs. 13,9% Kd). En general los EA se resolvieron con modificaciones de la dosis y con el seguimiento clínico y medidas de soporte habituales en estos pacientes. Los EA en general, fueron los esperados para los fármacos (15).

El comparador Kd en el momento de realizar el estudio era uno de los tratamientos estándar en pacientes refractarios a lenalidomida (pacientes de edad avanzada que recibieron lenalidomida y dexametasona sin daratumumab (Rd) o pacientes que recibieron mantenimiento con lenalidomida después de trasplante y habían progresado).

Otros esquemas para MMRR

Las terapias recomendadas hasta ahora por las guías internacionales de práctica clínica para el tratamiento de pacientes adultos con MM que han recibido al menos una línea de tratamiento son combinaciones de tres fármacos que pueden contener dexametasona junto con un IP, un

IMD, ó un anticuerpo monoclonal anti-CD38. En los pacientes en recaída con citogenética de alto riesgo la combinación de un IP con lenalidomida más dexametasona (Rd), es decir, carfilzomib más Rd (KRd) o ixazomib más Rd (IRd), o daratumumab más Rd (DRd) parecen ofrecer mayor beneficio actualmente (8, 31, 32), junto con EloRd, pero no se encuentra financiado.

- *Esquemas basados en lenalidomida*

Los esquemas recomendados para pacientes que recibieron tratamiento de primera línea con bortezomib pero sin lenalidomida ni daratumumab se basan en Rd con la adición de daratumumab (DRd), carfilzomib (KRd), elotuzumab (EloRd), ixazomib (IRd). Todas estas combinaciones fueron superiores a Rd, en términos de SLP, en estudios pivotales de fase III (8). Estos estudios excluyeron a los pacientes refractarios a lenalidomida. En España, las combinaciones de elotuzumab o ixazomib con lenalidomida y dexametasona no están financiadas.

En el ensayo 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. Tras una mediana de seguimiento de 55 meses, 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; $p < 0,0001$) (33). La combinación DRd proporciona la SLP más prolongada objetivada en un ensayo clínico para pacientes con MMRR que han recibido 1-3 líneas de terapia previas y tienen un perfil citogenético de riesgo estándar. Sin embargo, cabe destacar que, en este estudio, se excluyó a los pacientes refractarios a lenalidomida. Respecto a la SG, no se alcanzó la mediana en ninguno de los dos brazos (34). Actualmente esta combinación está financiada en España a partir de la segunda recaída, en pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes de tratamiento previo (tercera línea o posterior).

La combinación KRd fue evaluada en el estudio ASPIRE 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 una HR de 0,69 (IC 95%: 0,57-0,83); $p < 0,0001$. Se realizó un análisis predefinido de la SG tras una mediana de seguimiento de aproximadamente 67 meses, y los pacientes que recibieron KRd obtuvieron una mejora estadísticamente significativa frente a los pacientes del grupo Rd, con una reducción del riesgo de muerte del 21%, comparado con los pacientes del grupo Rd (HR 0,79; IC del 95%: 0,67-0,95; $p = 0,0045$) con medianas de 48,3 frente a 40,4 meses con KRd y Rd, respectivamente (35). En este estudio se incluyeron pacientes refractarios a bortezomib ($n=118$) y a lenalidomida ($n=57$). Con carfilzomib hay menor neurotoxicidad que con bortezomib pero presenta mayor riesgo de eventos cardíacos graves. Esta combinación está financiada por el SNS para pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo.

EloRd (36) se evaluó en el ensayo ELOQUENT-2 de fase II, en el que se podían incluir pacientes que hubieran sido previamente tratados con lenalidomida, siempre que hubieran presentado, al menos, una respuesta parcial (4%). Con una mediana de seguimiento de 25 meses, la mediana de SLP en el brazo EloRd fue de 18,5 meses frente a 14,3 meses para Rd (HR 0,68; IC 95%: 0,56-0,83; $p=0,0001$). El análisis intermedio pre-especificado de SG se realizó con un seguimiento de 35,4 meses y se obtuvieron unas medianas de SG de 43,7 frente a 39,6 meses, HR 0,77 (IC 95%: 0,61-0,97, $p = 0,026$). Los datos de SG actualizados, también muestran un beneficio a favor de la combinación, siendo las tasas de supervivencia a 4 años del 50% frente al 43% (HR, 0,78; IC 95%: 0,63-0,96). La mediana de SG fue de 48 meses con EloRd frente a 40 meses 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 (37). Elotuzumab no ha sido financiado en España.

La combinación IRd se ha comparado con Rd en pacientes que han recibido, al menos, una línea previa de tratamiento en el estudio Tourmaline-MM1 de fase III, aleatorizado, doble ciego. En este estudio se excluyeron pacientes refractarios a lenalidomida o a IP 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; IC 95%: 0,59-0,94). El análisis de la SG se hizo tras una mediana de seguimiento de 23 meses y con un 35% del número de fallecimientos necesarios para el análisis final de la SG en la población ITT. No se alcanzó la mediana de SG en ninguno de los dos grupos (31, 38). Ixazomib no está financiado en España.

Se han publicado distintos metaanálisis y revisiones sistemáticas, donde parece que las combinaciones basadas en daratumumab presentan cierta ventaja y, de hecho, se utilizan ampliamente en la segunda línea y posteriores en el caso de pacientes que no lo hayan recibido antes (39), y que han respondido a lenalidomida y bortezomib en la primera línea (8, 23, 32), aunque la mayoría de estas revisiones no incluyen los resultados de PomVd o de las combinaciones con isatuxumab (40-42).

- *Esquemas basados en IP*

El uso de mantenimiento con lenalidomida en pacientes que han recibido un TAPH y de lenalidomida con dexametasona en pacientes no candidatos a TAPH hace que los pacientes refractarios a lenalidomida sean una población creciente que requiere esquemas de tratamiento que excluyen este fármaco, la mayoría basados en un inhibidor del proteosoma. La combinación de carfilzomib y dexametasona (Kd) se puede utilizar como terapia doble o bien añadir daratumumab (DKd) o isatuximab (IsaKd). Los esquemas basados en bortezomib y dexametasona añaden daratumumab (DVd), pomalidomida (PomVd), venetoclax (VenVd) o bien Selinexor (SVd). Este informe podrá verse

modificado cuando se autorizen y se adopten nuevos informes de posicionamiento terapéutico en MM.

En el estudio CASTOR de fase III se observó beneficio en SLP con la combinación DVd frente a Vd en pacientes previamente tratados (43). Después de una mediana de seguimiento de 7,4 meses, la mediana de SLP no se alcanzó en el grupo de daratumumab y fue de 7,2 meses en el grupo de control (HR 0,39; IC95%:0,28-0,53;p<0,001) (44). La tasa de SLP a 12 meses fue del 60,7% en el grupo de daratumumab frente al 26,9% en el grupo de control. En cuanto a la eficacia en los pacientes refractarios a lenalidomida (n= 60), la mediana de SLP obtenida con DVd fue de 7,8 meses. En primera recaída la mediana de SLP fue de 26,2 meses [HR: 0,23 (0,16-0,33)]. La mediana de SLP en pacientes con primera recaída y refractarios a lenalidomida (n=6) fue de 15,7 meses [HR: 0,43 (0,14-1,43)] con el 100% de TRO y 60% de RC o mejor. Se recomienda monitorización de tensión arterial, signos de ICC, FEVI en pacientes con antecedentes cardiovasculares. La combinación DVd está financiada en el tratamiento de pacientes adultos con MM que han recibido al menos un tratamiento previo.

Tres estudios de fase III indican que la combinación de pomalidomida con bortezomib y dexametasona (PomVd) y las combinaciones de daratumumab o isatuximab con carfilzomib y dexametasona (DKd o IsaKd) son opciones de tratamiento a partir de la segunda línea (44-46). Las combinaciones DKd y PomVd están financiadas. Isa-Kd es objeto de este informe de posicionamiento.

En el primer estudio OPTIMISMM, de fase III, abierto, PomVd (n = 278) se comparó con Vd (n = 270) en pacientes con MMRR que habían recibido 1-3 líneas de tratamiento previo que incluían lenalidomida. Más del 70% de los pacientes fueron refractarios a lenalidomida. Después de una mediana de seguimiento de 15,9 meses, PomVd mejoró la mediana de SLP (variable principal) en la población global de estudio (11,2 frente a 7,1 meses Vd, para PomVd y Vd, respectivamente; HR 0,61 (IC 95%: 0,49-0,77); p <0,0001), así como en pacientes refractarios a lenalidomida (9,5 meses vs. 5,6 meses; p =0,0008) y en pacientes refractarios a lenalidomida que habían recibido solo 1 línea de tratamiento previa (17,8 meses vs. 9,5 meses; HR: 0,55 (IC 95%: 0,33-0,94), p =0,03) (46) La combinación PomVd está financiada en pacientes que hayan recibido al menos un tratamiento previo que incluya lenalidomida.

En el segundo estudio (CANDOR) de fase III, abierto (n=466), se comparó DKd con Kd en pacientes con MMRR que habían recibido al menos una línea previa. En este estudio la mediana de SLP no se había alcanzado para el grupo de DKd y fue de 15,8 meses con Kd (HR 0,63; IC 95%: 0,464-0,854, p =0,0014). Con DKd se obtuvo mayor SLP tanto en pacientes expuestos a lenalidomida (HR 0,52, IC 95% 0,34-0,82) como en pacientes refractarios a lenalidomida (HR 0,45 IC 95% 0,29-0,78) (47, 48). Las variables secundarias apoyaron los resultados obtenidos para la variable principal: el grupo DKd obtuvo tasa de

respuestas globales, incluida MBRP y EMR negativa superiores a las alcanzadas por el grupo Kd. Así mismo las respuestas fueron más duraderas en los pacientes que recibieron la triple combinación (48). En el momento del análisis, tras una mediana de seguimiento de 28 meses, los datos de SG eran inmaduros, con un 28,5% de eventos en el grupo DKd y un 33,1% en el grupo Kd, la HR fue 0,758; IC 95%: 0,536-1,073. La combinación DKd está pendiente de la resolución sobre su financiación en el momento actual.

Desde la autorización de daratumumab, anti-CD38, en pacientes refractarios o en recaída tras el tratamiento previo, éste 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 (39). La aprobación de regímenes basados en daratumumab (DaraVTD, DaraVMP y DaraRd) y de VRd, como terapia de primera línea para el mieloma, complicará la decisión en segunda y siguientes líneas de tratamiento (8). Aunque existe alguna evidencia de que el retratamiento con daratumumab puede ser eficaz en algunos pacientes (49, 50), no hay datos para el retratamiento con daratumumab en segunda línea. Tampoco hay evidencia de eficacia en el cambio por otro antiCD38, en este caso isatuximab. La combinación DaraRd (daratumumab + lenalidomida + dexametsona) está financiada en pacientes que han recibido al menos dos regímenes de tratamiento previo (tercera línea o posterior) y la DaraVMP (daratumumab + bortezomib + melfalán + prednisona) en pacientes con MM de nuevo diagnóstico que no son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Venetoclax es un inhibidor selectivo de Bcl-2 que promueve la apoptosis de las células MM. El ensayo de fase III BELLINI evaluó la combinación de venetoclax con Vd (VenVd) en comparación con Vd en los pacientes con MMRR, que habían recibido 1-3 líneas de terapia previas y eran sensibles a los IP. En este estudio se observó beneficio en SLP significativo con VenVd para los pacientes con la alteración citogenética t(11;14) (HR 0,10; p=0,003) y aquellos con alta expresión de BCL2 (HR 0,26; p <0,001), pero no hubo diferencia en la SG. Por el contrario, Vd fue superior a VenVd en términos de SG en pacientes sin t(11;14) y baja expresión de BCL2 (HR 3,13; p =0,019) (51). Por lo tanto, VenVd podría ser una opción solo para pacientes con t(11;14) o niveles altos de BCL2 que son sensibles a IP. El régimen VenVd no está actualmente aprobado por la EMA.

Selinexor (inhibidor selectivo de XPO1, oral) en combinación con Vd (SVd) se comparó con Vd en un estudio de fase III de 402 pacientes con MMRR que recibieron 1-3 líneas previas de tratamiento. SVd prolongó en 4,5 meses la mediana de la SLP en comparación con Vd (13,9 vs. 9,4 meses, HR 0,70, p = 0,0066), sobre todo en pacientes con alteraciones de p53, lo que sugiere que SVd podría ser otra opción en pacientes que fueron tratados con regímenes basados en lenalidomida (52). La combinación SVd ha sido recientemente aprobada por la EMA (53) pero

por el momento selinexor no está comercializado en España. o.

En ausencia de estudios comparativos, ninguna de estas combinaciones puede considerarse de elección sobre las demás y, por tanto, factores como la respuesta a líneas previas, el distinto perfil de toxicidad o la conveniencia, son la base para la elección de una de ellas. La guía ESMO de mieloma múltiple publicada en 2021 les otorga a todos ellos un nivel de evidencia I, A (8). Recientemente idecabtagene vicleucel (Abecma®) un tratamiento a base de linfocitos T con receptores de antígeno quimérico (CAR) dirigido al antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA), el cual se expresa en la superficie de las células plasmáticas normales y malignas, ha recibido una "autorización condicional" por la EMA en agosto de 2021 para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario que han recibido al menos tres tratamientos previos, incluidos un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteosoma y un anticuerpo anti-CD38 y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento, en base a los resultados del ensayo KarMMa abierto, multicéntrico y de un solo brazo (54) y que será objeto de evaluación en un informe de posicionamiento posterior.

CONCLUSIÓN

Pacientes que han recibido dos o más líneas de tratamiento previas (tercera línea o posterior)

Isatuximab en combinación con pomalidomida y dexametasona (Isa-Pd) en pacientes adultos con MMRR que han progresado tras un mínimo de dos líneas previas y que además han sido expuestos o son refractarios a un inhibidor de proteosoma y a lenalidomida aumentó la SLP respecto a pomalidomida y dexametasona (Pd) en el estudio ICARIA-MM de fase III aleatorizado y abierto. La mediana de la SLP (variable principal) fue de 11,53 meses en el grupo Isa-Pd vs. 6,47 meses en el grupo Pd (HR 0,596; IC 95%: 0,44 - 0,81, p = 0,001), siendo consistente en todos los subgrupos analizados.

Los resultados de la SG en el momento del análisis eran todavía inmaduros, la mediana no se había alcanzado en ninguno de los grupos de tratamiento y la tasa de SG a los 12 meses fue del 72% para Isa-Pd y de 63% para Pd (HR 0,687; IC95%: 0,461-1,023, p=0,0631).

El beneficio clínico de la combinación Isa-Pd se obtiene a costa de una mayor incidencia de EART y EA de grado ≥ 3 , respecto a Pd. Las diferencias relevantes entre los grupos de tratamiento fueron las reacciones infusionales asociadas a isatuximab y una incidencia mayor de infecciones respiratorias. Las reacciones adversas más frecuentes fueron neutropenia, reacciones a la infusión, neumonía, infecciones, infección del tracto respiratorio superior, diarrea, bronquitis y trombocitopenia. Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron neumonía y neutropenia febril. Debe prestarse especial atención al riesgo de infección, particularmente de vías respiratorias y

a las segundas neoplasias primarias. El perfil de toxicidad de la combinación se corresponde con el perfil ya conocido para pomalidomida y dexametasona y para isatuximab en monoterapia.

La combinación de isatuximab, pomalidomida y dexametasona (Isa-Pd) en MMRR para pacientes refractarios o no candidatos a lenalidomida y expuestos o refractarios a bortezomib a partir de la tercera línea es una alternativa terapéutica adecuada a las otras opciones aprobadas en la misma indicación. Al no disponer de comparaciones directas, ni de comparaciones indirectas ajustadas, no pueden recomendarse unas opciones antes que otras. La eficacia de la combinación en pacientes ya expuestos a daratumumab no queda definida puesto que los pacientes refractarios a daratumumab fueron excluidos del estudio.

Pacientes que han recibido una línea de terapia previa (segunda línea o posterior)

Isatuximab en combinación con carfilzomib y dexametasona (Isa-Kd) en pacientes adultos con MM que han recibido al menos una terapia previa, ha mostrado un beneficio relevante y estadísticamente significativo en términos de SLP con HR 0,531 (IC del 99%: 0,318-0,889, p=0,0007) y una mediana de SLP no alcanzada en el grupo de Isa-Kd frente a 19,15 meses en el grupo de Kd tras una mediana de seguimiento de 20,7 meses, en un estudio de fase III (IKEMA) aleatorizado y abierto. En el momento del análisis intermedio, los datos de SG seguían siendo inmaduros y se objetivaba un incremento de la tasa de la EMR negativa (29,6% con Isa-Kd y 13% con Kd, p=0,0008), que se considera relevante en una población de pacientes con MMRR que ya han recibido al menos una línea de tratamiento.

Añadir isatuximab a la combinación Kd aumentó la toxicidad, con mayor proporción de EA grado ≥ 3 y EA graves, hemorragias y segundas neoplasias malignas primarias. No se informó mayor frecuencia de EA fatales, ni EA que llevaran a suspender el tratamiento. En general los EA se resolvieron con modificaciones de la dosis y con el seguimiento clínico y medidas de soporte habituales en estos pacientes. Los EA en general, fueron los esperados para los fármacos. Las reacciones adversas más frecuentes con Isa-Kd fueron RRI, hipertensión, diarrea, infección de las vías respiratorias altas, neumonía, fatiga, disnea, insomnio, bronquitis y lumbalgia. La reacción adversa grave más frecuente fue la neumonía.

En el tratamiento de segunda línea del MM, 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 un 89,7% de los pacientes había recibido un inhibidor de proteosoma y/o un inmunomodulador previo, un 32,8% eran refractarios a lenalidomida, el 30% a bortezomib y el 15% a ambos, hecho especialmente destacable al ser, lenalidomida junto con bortezomib, la base del tratamiento de primera línea en la actualidad. La eficacia de la

combinación en pacientes ya expuestos a daratumumab no queda definida puesto que los pacientes refractarios a daratumumab fueron excluidos del estudio.

Dada la ausencia de comparaciones directas e indirectas ajustadas entre las diferentes opciones terapéuticas aprobadas para el MMRR en pacientes que han recibido al menos una línea de tratamiento previo, ninguna de las combinaciones puede considerarse superior. Isatuximab en combinación con carfilzomib y dexametasona (Isa-Kd) es una alternativa terapéutica adecuada a las opciones aprobadas en la misma indicación en pacientes con MMRR.

De forma general, la elección del tratamiento deberá ser individualizada, basándose en factores relacionados con el paciente y de la enfermedad, considerando los tratamientos previos y la tolerancia a estos, la respuesta obtenida y duración de la misma, el tiempo libre de tratamiento, el estado general y comorbilidades de los pacientes, así como las características clínicas y biológicas de la enfermedad, el distinto perfil de seguridad de las alternativas, las opciones de tratamiento restantes disponibles, la conveniencia y las preferencias del paciente.

No existe suficiente evidencia en relación a la secuencia de tratamiento.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para el medicamento **SARCLISA**[®] (isatuximab) para las siguientes indicaciones:*

-en combinación con pomalidomida y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento o recidivante que han recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y un inhibidor del proteosoma y han demostrado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

*-en combinación con carfilzomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple tratados previamente con bortezomib y refractarios a lenalidomida que han recibido al menos un tratamiento previo. En el resto de pacientes no tratados previamente con bortezomib y no refractarios a lenalidomida **se restringe el uso de la combinación** a pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes de tratamiento previo.*

*La elección entre **SARCLISA**[®] (isatuximab) en estas combinaciones y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.*

REFERENCIAS

1. Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. N Engl J Med [Internet]. 2011 Mar 17 [cited 2021 Mar 23];364(11):1046–60. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra1011442>
2. ECIS - European Cancer Information System. Estimates of cancer incidence and mortality in 2020 [Internet]. Available from: [https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?\\$0-0\\$1-ESS2-AII\\$4-1,2\\$3-AII\\$6-0,85\\$5-2008,2008\\$7-7\\$CEstByCancer\\$X0_8-3\\$CEstRelativeCanc\\$X1_8-3\\$X1_9-AE27\\$CEstBySexByCancer\\$X2_8-3\\$X2_-1-1](https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?$0-0$1-ESS2-AII$4-1,2$3-AII$6-0,85$5-2008,2008$7-7$CEstByCancer$X0_8-3$CEstRelativeCanc$X1_8-3$X1_9-AE27$CEstBySexByCancer$X2_8-3$X2_-1-1)
3. ECIS - European Cancer Information System. Estimates of cancer incidence and mortality in 2021 [Internet]. Available from: [https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?\\$0-0\\$1-AII\\$2-AII\\$4-1,2\\$3-51\\$6-0,85\\$5-2008,2008\\$7-7,8\\$CEstByCountry\\$X0_8-3\\$X0_19-AE27\\$X0_20-No\\$CEstBySexByCountry\\$X1_8-3\\$X1_19-AE27\\$X1_-1-1\\$CEstByIndiByCountry\\$X2_8-3\\$X2_19-AE27\\$X2_20-No\\$CEstRelative\\$X3_8-3\\$X3_9-AE27\\$X3_19-AE27\\$CEstByCountryTable\\$X4_19-AE27](https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?$0-0$1-AII$2-AII$4-1,2$3-51$6-0,85$5-2008,2008$7-7,8$CEstByCountry$X0_8-3$X0_19-AE27$X0_20-No$CEstBySexByCountry$X1_8-3$X1_19-AE27$X1_-1-1$CEstByIndiByCountry$X2_8-3$X2_19-AE27$X2_20-No$CEstRelative$X3_8-3$X3_9-AE27$X3_19-AE27$CEstByCountryTable$X4_19-AE27). (Acceso septiembre 2021).
4. Kyle RA, Child JA, Anderson K, Barlogie B, Bataille R, Bensinger W, et al. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group. Vol. 121, British Journal of Haematology. Blackwell Publishing Ltd.; 2003. p. 749–57.
5. Vincent Rajkumar S, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. Review International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma [Internet]. Vol. 15, Lancet Oncology. 2014 [cited 2021 Mar 23]. Available from: www.thelancet.com/oncology
6. Greipp PR, Miguel JS, Dune BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol [Internet]. 2005 [cited 2021 Mar 23];23(15):3412–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15809451/>
7. Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, Gay F, Wäsch R, Morgan G, et al. European myeloma network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. Haematologica [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2021 Mar 23];99(2):232–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24912952/>
8. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos M V., Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2021 Apr 16];32(3):309–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33549387/>
9. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot

- D, Escoffre M, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Apr 6 [cited 2021 Mar 23];376(14):1311–20. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1611750>
10. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematology*. 2020 May 1;95(5):548–67.
 11. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report de Sarclisa® (isatuximab) [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 23]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sarclisa-epar-public-assessment-report_en-0.pdf
 12. Informe de Posición de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) para Isatuximab (Sarclisa®) en combinación con pomalidomida y dexametasona en el tratamiento del mieloma múltiple recaído, que ha recibido, al menos, dos líneas previas de tratamiento, incluyendo lenalidomida y un inhibidor de la proteasoma, 30/06/2020. [Consultado el 26/10/2020]. Disponible en: <https://www.sehh.es/publicaciones/informes-de-posicion-de-la-sehh-ips>.
 13. Ficha Técnica de Sarclisa® (isatuximab) [Internet]. [cited 2021 Mar 23]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_es.pdf.
 14. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, openlabel, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394:2096-2107.
 15. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Extension of indication variation assessment report de Sarclisa®. 2021. European Public Assessment Report (EPAR). Informe público de evaluación (EPAR) de Sarclisa® (isatuximab). Procedimiento EMEA/H/C/004977/II/0003. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sarclisa-epar-public-assessment-report_en.pdf
 16. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Anderson KC, Neri P, Paiva B, Samur M, Dimopoulos M, Kulakova M, Lam A, Hashim M, He J, Heeg B, Ukropec J, Vermeulen J, Cote S, Bahlis N. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood Adv*. 2020 Dec 8;4(23):5988-5999. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002827. PMID: 33284948; PMCID: PMC7724898.
 17. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Isatuximab with pomalidomide and dexamethasone for treating relapsed and refractory multiple myeloma Technology appraisal guidance [TA658] publicado el 18 de noviembre de 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta658/chapter/1-Recommendations>
 18. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Isatuximab with carfilzomib and dexamethasone for treating relapsed or refractory multiple myeloma (terminated appraisal) [TA727] npublicado el 22 de septiembre de 2021. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta727>.
 19. IQWiG Reports –. Disponible en: <https://www.iqwig.de/en/projects/a21-60.html> y <https://www.iqwig.de/en/projects/a21-61.html> (Acceso octubre 2021).
 20. European Society for Medical Oncology (ESMO). Guidelines. ESMO-magnitude of clinical benefit scale: evaluation forms version 1.1. [Consultado 5 de marzo 2021]. Disponible en: ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale | Evaluation Forms v1.1.
 21. Dimopoulos MA, Richardson PG, Moreau P, Anderson KC. Current treatment landscape for relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12:42-54.
 22. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, Gahvari ZJ, McGehee E, Jagosky MH, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2021 Apr 16];33(9):2266–75. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41375-019-0435-7>.
 23. 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>
 24. Ficha técnica Empliciti® (elotuzumab) [Internet]. [cited 2021 Mar 23]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161088002/FT_1161088002.html.
 25. Dimopoulos MA, Dytfield D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Nov 8 [cited 2021 Apr 16];379(19):1811–22. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1805762>.
 26. Ficha técnica de Nexpovio® (selinexor) Y EPAR. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexpovio-epar-product-information_es.pdf (Acceso junio 2021).
 27. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, et al. Oral selinexor+dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2019;381:727-738.
 28. Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2021 Apr 16];21(2):207–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31859245/>
 29. Ficha técnica de Blenrep® (belantamab mafodotina). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product->

- [information/blep-epar-product-information_es.pdf](#). (Acceso mayo 2021).
30. Egan JB, Shi C-X, Tembe W, Christoforides A, Kurdoglu A, Sinari E et al. Whole genome sequencing of multiple myeloma from diagnosis to plasma cell leukemia reveals genomic initiating events, evolution, and clonal tides. *Blood* 2012;120: 1060-1066.
 31. Guía Andaluza para el diagnóstico y tratamiento del Mieloma Múltiple por la Asociación Andaluza de Hematología y Hemoterapia (AAHH), 2020. [Monografía en Internet]. [citado 20 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.aa-hh.org/guia-andaluza-para-el-diagnostico-y-tratamiento-del-mieloma-multiple-mm/>
 32. Grupo Cooperativo para el Estudio de Gammopatías Monoclonales de Castilla y León. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Grupo Cooperativo para el Estudio de Gammopatías Monoclonales de Castilla y León. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Hematogüía Mieloma 2020 versión 4.1 [Monografía en Internet]. [citado 26 de octubre de 2020]. Disponible en: [file:///C:/Users/angel/Downloads/hematogua-MM-2020-V4-1%20\(3\).pdf](file:///C:/Users/angel/Downloads/hematogua-MM-2020-V4-1%20(3).pdf)
 33. 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.
 34. 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.
 35. 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.
 36. 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>
 37. 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.
 38. 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.
 39. 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.
 40. 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.
 41. 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.
 42. Zou Y, Ma X, Yu H, et al. Carfilzomib/pomalidomide single-agent or 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.
 43. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, Avet-Loiseau H, Mark TM, Spicka I 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.
 44. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375:754-766. <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1606038>.
 45. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng WJ, Oriol A, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Oct 1;18(10):1327-37.
 46. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Jun 1;20(6):781-94.
 47. Usmani SZ, Quach H, Mateos M-V, Landgren O, Leleu X, Siegel DS, et al. Carfilzomib, Dexamethasone, and Daratumumab Versus Carfilzomib and Dexamethasone for the Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Primary Analysis Results from the Randomized, Open-Label, Phase 3 Study Candor (NCT03158688). *Blood*. 2019 Nov 21;134(Supplement 2):LBA-6-LBA-6.
 48. Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2020;396:186-97.
 49. Gavriatopoulou M, Kastiris E, Ntanasis-Stathopoulos I, et al. The addition of IMiDs for patients with daratumumab-refractory multiple myeloma can overcome refractoriness to both agents. *Blood*. 2018;131:464-467.
 50. Nooka AK, Joseph NS, Kaufman JL, et al. Clinical efficacy of daratumumab, pomalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory myeloma: utility of re-treatment with daratumumab

among refractory patients. Cancer. 2019;125:2991-3000.

51. Harrison S, Cavo M, De La Rubia J, Popat R, Gasparetto C, Hungria VTM, et al. T(11;14) and High BCL2 Expression Are Predictive Biomarkers of Response to Venetoclax in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Biomarker Analyses from the Phase 3 Bellini Study. Blood. 2019 Nov 13;134(Supplement_1):142–142.
52. Dimopoulos MA, Delimpasi S, Simonova M, Spicka I, Pour L, Kriachok I, et al. Weekly Selinexor, Bortezomib and Dexamethasone (SvD) Versus Twice Weekly Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Patients with Multiple Myeloma (MM) After 1-3 Prior Therapies: Initial Results of the Phase 3 BOSTON Study [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 16]. Available from: https://www.karyopharm.com/wp-content/uploads/2020/05/ASCO-2020_BOSTON-Oral_Final_5.29.20.pdf
53. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (initial authorisation) Nexpovio® (selinexor). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-nexpovio_en.pdf. (Acceso mayo 2021).
54. European Public Assessment Report (EPAR). Informe público de evaluación (EPAR) de Abecma® (idecabtagene vicleucel). Procedimiento EMEA/H/C/004662/0000. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/abecma-epar-public-assessment-report_en.pdf.
55. Ficha técnica Kyprolis® (carfilzomib) [Internet]. [cited 2021 Mar 23]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151060002/FT_1151060002.html
56. Ficha Técnica Velcade® (bortezomib)[Internet]. [cited 2021 Mar 25]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/04274001/FT_04274001.pdf.
57. Ficha técnica Darzalex® (daratumumab) [Internet]. [cited 2021 Mar 23]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161101001/FT_1161101001.html
58. Ficha técnica Imnovid® (pomalidomida) [Internet]. [cited 2021 Mar 23]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113850003/FT_113850003.html
59. Ficha Técnica Revlimid® (lenalidomida) [Internet]. [cited 2021 Mar 25]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07391002/FT_07391002.html
60. Ficha Técnica Fortecortin® (dexametasona) [Internet]. [cited 2021 Mar 25]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/57036/FT_57036.html

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Nodos de la red REvalMed: Nodo de Hematología Oncológica.

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, la Alianza General de Pacientes, la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia, la Comunidad Española de Pacientes con Mieloma Múltiple, el Foro Español 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 Grupo de Coordinación de la REvalMed SNS.

Anexo 1

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares (14, 24, 55-60).

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES								
Nombre	CARFILZOMIB	BORTEZOMIB	DARATUMUMAB	POMALIDOMIDA	LENALIDOMIDA	DEXAMETASONA	ELOTUZUMAB	ISATUXIMAB
Presentación	Vial de 10, 30 y 60 mg polvo para solución para perfusión	Vial 2,5 mg/ml solución inyectable (vial de 1,4 ml) Vial 3,5 mg polvo para solución inyectable	Vial de 1.800 mg solución inyectable. Vial de 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión (100 mg/5 ml y 400 mg/20 ml)	Cápsulas duras de 2 mg, 3 mg y 4 mg	Cápsulas duras de 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg y 25 mg	Comprimidos de 1 mg, 4 mg y 8 mg, 20 mg, 40 mg. Ampolla de 4 mg, y de 7,2 mg. Vial de 40 mg	Vial de 400 mg polvo para solución inyectable	Vial de 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión
Posología	La dosis depende de si se combina con lenalidomida + dexametasona o sólo dexametasona. Dosis de inicio 20mg/m ² días 1 y 2 si se tolera sube a 27 o 56 mg/m ² según el caso., los días 1, 2, 8, 9, 15, 16 de cada ciclo de 28 días.	1,3 mg/m ² los días 1,4,8 y 11 de cada ciclo de 21 días	En combinación con lenalidomida (ciclos de 4 semanas) y en monoterapia: 16 mg/kg de peso, administrada en perfusión intravenosa semanal (1-8), bisemanal (9-24) y mensual (25-en adelante). En combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona (ciclos de 4 semanas): inducción a 16 mg/kg semanal (1-8) y bisemanal (9-16). Consolidación a 16mg/Kg bisemanal (1-8, 4 dosis). En combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (ciclos de 6 semanas): 16 mg/kg semanal (1-6), trisemanal (7-54) y mensual (55-en adelante). En combinación con bortezomib (ciclos de 3 semanas): 16 mg/kg semanal (1-9), trisemanal (10-24) y mensual (25-en adelante).	4 mg/24 h, en combinación con bortezomib y dexametasona, los días 1 a 14 de cada ciclo de 21 días. El tratamiento se administra hasta progresión o toxicidad inaceptable.	25 mg/día en combinación con dexametasona los días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días o los días 1 a 14 de cada ciclo de 21 días en combinación con bortezomib y dexametasona. En combinación con melfalán y prednisona o monoterapia: 10 mg/día los días 1-21 de ciclos de 28 días. La pauta de mantenimiento es 10 mg/día hasta progresión de la enfermedad o intolerancia.	Oral, IV; 40 mg/24h, días 1-4, 9-12,17-20 cada ciclo de 28 días	En combinación con lenalidomida y dexametasona (ciclos de 4 semanas): 10 mg/kg, administrados IV días 1, 8, 15, y 22 (ciclos 1-2) y bisemanal los días 1 y 15 en adelante. En combinación con pomalidomida y dexametasona (ciclos de 4 semanas): 10 mg/kg, administrados días 1, 8, 15, y 22 (ciclos 1-2) y 20 mg/kg el día 1 de cada ciclo posterior.	En combinación con pomalidomida y dexametasona o con carfilzomib y dexametasona (ciclos de 4 semanas): 10 mg/kg, administrado IV los días 1, 8, 15, y 22 (ciclo 1) y los días 1 y 15 del ciclo 2 y posteriores.



Indicación aprobada en FT o no	En combinación con lenalidomida y dexametasona o dexametasona sola para el tratamiento de pacientes adultos con MM que han recibido como mínimo un tratamiento previo.	<p>- En monoterapia, o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o con dexametasona en pacientes adultos con MM en progresión que han recibido previamente al menos 1 tratamiento y que han sido sometidos o no son candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TAPH).</p> <p>- En combinación con melfalán y prednisona, en pacientes adultos con MM que no han sido previamente tratados y que no sean candidatos a recibir altas dosis de quimioterapia previo a TAPH.</p> <p>- En combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, en el tratamiento de inducción de pacientes adultos con MM que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir altas dosis de quimioterapia previo a TAPH.</p> <p>- En combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto que no han sido previamente tratados y que no sean considerados apropiados para TAPH.</p>	<p>- En combinación con lenalidomida y dexametasona o con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con MM de nuevo diagnóstico que no son candidatos a TAPH.</p> <p>- En combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con MM de nuevo diagnóstico que son candidatos a TAPH.</p> <p>- En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con MM que han recibido al menos un tratamiento previo.</p> <p>- En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con MMRR, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteosoma (IP) y un agente iMD y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.</p>	<p>- En combinación con bortezomib y dexametasona en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo, incluyendo lenalidomida.</p> <p>- En combinación con dexametasona 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.</p>	<p>- En monoterapia en el mantenimiento de pacientes adultos con MM de nuevo diagnóstico que se han sometido a un TAPH</p> <p>- En combinación con dexametasona, o bortezomib y dexametasona, o melfalán y prednisona (ver sección 4.2 de FT) en pacientes adultos con MM sin tratamiento previo que no son candidatos a TAPH.</p> <p>- En combinación con dexametasona en pacientes adultos con MM que hayan recibido al menos un tratamiento previo.</p>	Procesos que requieran tratamiento antiinflamatorio e inmunosupresor.	<p>- En combinación con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo</p> <p>- En combinación con pomalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario que han recibido al menos dos tratamientos previos incluyendo lenalidomida y un inhibidor del proteosoma y que han demostrado progresión de la enfermedad en el último tratamiento</p>	<p>- En combinación con pomalidomida y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con MMRR que han recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y un IP y han demostrado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.</p> <p>- En combinación con carfilzomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos una terapia previa.</p>
Efectos adversos	Anemia, neutropenia, trombocitopenia,	Náuseas, diarrea, estreñimiento, vómito, fatiga, pirexia, trombocitopenia,	Cansancio, fiebre, tos, náuseas, dolor de espalda, infección del tracto respiratorio superior, anemia,	Neutropenia, anemia, trombocitopenia, náuseas, dolor óseo,	Neutropenia, fatiga, astenia, estreñimiento,	Leucocitosis moderada, linfopenia, eosinopenia y	Reacciones relacionadas con la perfusión, diarrea, herpes zoster,	Neutropenia, reacciones a la perfusión,

	insuficiencia renal, diarrea, fatiga, hipopotasemia, disnea, neuropatía periférica, hipertensión, fallo agudo renal, fallo cardiaco, isquemia cardiaca, embolia pulmonar, segundas neoplasias malignas primarias.	anemia, neutropenia, neuropatía periférica (incluida sensitiva), dolor neuropático, cefalea, parestesia, pérdida de apetito, disnea, exantema, herpes zóster, mialgia.	neutropenia y trombocitopenia.	neumonía. Alerta MUH (FV), 5/2015, riesgo toxicidad hepática, insuficiencia cardiaca y enfermedad pulmonar intersticial. Black-box por tromboembolismo	calambres musculares, trombocitopenia, anemia, diarrea, erupción cutánea.	poliglobulia, cataratas, úlcera gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal, pancreatitis, atrofia muscular y debilidad, osteoporosis, supresión adrenal e inducción de síndrome de Cushing, aumento de peso, hipercolesterolemia y hipertrigliceridemia, retención de sodio con edema.	nasofaringitis, tos, neumonía, infección del tracto respiratorio superior, linfopenia y pérdida de peso.	neumonía, infección del tracto respiratorio superior, diarrea y bronquitis.
Utilización de recursos*	Administración en hospital de día.	Administración en hospital de día.	Administración en hospital de día.	No requiere hospital de día.	No requiere hospital de día.	No requiere hospital de día, excepto la presentación IV.	Administración en hospital de día.	Administración en hospital de día.
Conveniencia**	Vía intravenosa.	Vía intravenosa y subcutánea.	Vía intravenosa y subcutánea.	Administración oral.	Administración oral.	Administración oral o vía intravenosa.	Vía intravenosa.	Vía intravenosa.
Otras características diferenciales	Condiciones especiales de financiación: seguimiento	Disponible medicamento genérico. Financiada la marca y algún genérico	Financiado: - En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con MMRR, que hayan recibido previamente un IP y un IMD y que hayan presentado progresión en el último tratamiento. - En combinación con bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo. - Restringir el uso de la asociación daratumumab con lenalidomida y dexametasona (terapia DRd) a pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes de tratamiento previo (tercera línea de tratamiento). - En combinación con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con MM de nuevo diagnóstico que no son candidatos a TAPH	Financiado: Restringida su utilización para tercera y cuarta línea de tratamiento según la indicación autorizada: en combinación con dexametasona para el tratamiento de los pacientes adultos con MMRR que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan experimentado una progresión en el último tratamiento.	Disponible medicamento genérico. Financiada la marca y algún genérico	Disponible medicamento genérico.	No financiado por resolución	

* Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas, p.ej. prueba diagnóstica diferencial, administración en hospital de día vs tratamiento oral o subcutáneo, etc.

** Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas que puedan influir en su eficacia o eficiencia. P.ej. Relacionados con la administración, preparación, adherencia, interacciones relevantes, o contraindicaciones.

Tabla 2. Ensayo clínico EFC14335/ICARIA-MM (12, 14)

Extracción y expresión de resultados en resultados análisis de supervivencia					
Resultados	Isa-Pd N (154)	Pd N (153)		p	NNT (IC95)
Resultados de SLP y SG	Tratamiento estudiado	Tratamiento control	Diferencia de medianas HR (IC95%)	p	---
Mediana de SLP (meses) (IC 95%)	11,53 (8,936-13,987)	6,47 (4,468-8,279)	5,06 (0,596 (0,436 a 0,814))	0,0010	---
Mediana de SG (meses) IC 95%	NA	NA	NA 0,687 (0,461 a 1,023)	0,0631	-
Tasa de respuesta a un tiempo determinado	Tratamiento estudiado	Tratamiento control	Diferencia	p	NNT (IC95)
Tasa de respuesta en SG a 1 año. (%)	72%	63%	9%		
Tasa de respuesta global Respondedores (RCe+RC+MBRP+RP)	Tratamiento estudiado	Tratamiento control	RAR (IC 95%)	p	NNT (IC95)
TRG, n (%)	93 (60,4)	54 (35,3)	24,10 (14,28 a 35,91)	< 0,0001	4 (3-7)
RCe+RC, n(%)	7 (4,5)	3 (2,0)	2,5 (-1,37 a 6,54)	NS	
MBRP n(%)	42 (27,3)	10 (6,5)	20,8 (12,69 a 28,79)	< 0,0001	5 (3-8)
RP, n(%)	44 (28,6)	41 (26,8)	1,8 (-8,23 a 11,78)	NS	
MBRP o mejor n(%)	49 (31,8)	13 (8,5)	23,32 (14,74 a 31,90)	< 0,0001	4 (4-7)
Duración de la respuesta	Tratamiento estudiado	Tratamiento control	diferencia		
Mediana de DR en meses (IC 95%)	13,27 (10,612-NA)	11,07 (8,542-NA)	2,2 (2,07-NA)		

Abreviaturas: SG: Supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TRO: Tasa de respuesta objetiva; Isa-Pd: isatuximab en combinación con pomalidomida y dexametasona; PD: pomalidomida y dexametasona; RCe: respuesta completa estricta; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; MBRP: muy buena respuesta parcial; IC: intervalo de confianza; DR: duración de la respuesta; NA: no alcanzada; NS: no significativo

Tabla 3. Ensayo clínico EFC15246-IKEMA (9, 14).

Extracción y expresión de resultados en resultados análisis de supervivencia					
Resultados	Isa-Kd N (179)	Kd N (123)		p	NNT (IC95)
SLP y SG	Mediana Tratamiento estudiado	Mediana Tratamiento control	Diferencia de medianas HR (IC95%)	p	--
Mediana del tiempo de SLP (meses) (IC 95%)	NA (NA-NA)	19,15 (15,77-NA)	NA 0,531 (0,318-0,889)	0,0013	---
Mediana de SG (meses)	NA	NA	NA	-	-
Tasa de respuesta global Respondedores (RCe+RC+MBRP+RP)	Tratamiento estudiado	Tratamiento control	Diferencia (IC95%)	p	
TRG, n (%)	155 (86,6)	102 (82,9)	3,7 (-4,65 a 11,98)	0,1930	-
RC, n(%)	71 (39,7)	34 (27,6)	12,1 (1,35-22,69)		█
MBRP n(%)	59 (33,0)	35 (28,5)	4,5 (-6,03 a 15,04)	NS	-
RP, n (%)	25 (14,0)	33 (26,8)	-12,8 (-3,53 a -22,20)		█
MBRP o mejor (RCe+RC+MBRP), n (%)	130 (72,6)	69 (56,1)	16,5 (5,59-27,56)	0,021	6 (4-18)
Duración de la respuesta	Tratamiento estudiado	Tratamiento control	HR (IC 95%)	p	
Mediana de DR en meses (IC 95%)	NA (NA-NA)	NA (14,752-NA)	0,425 (0,269-0,672)		
Enfermedad mínima residual negativa	Tratamiento estudiado	Tratamiento control	Diferencia (IC 95%)	p	
Tasa EMR negativa n (%)	53 (29,6)	16 (13,0)	16,6 (7,65-25,55)	0,0008	6 (4-13)

Abreviaturas: SG: Supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TRO: Tasa de respuesta objetiva; Isa-Pd: isatuximab en combinación con pomalidomida y dexametasona; PD: pomalidomida y dexametasona; NA: no alcanzada; EMR: enfermedad mínima residual; NS: no significativo