

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de daratumumab (Darzalex®) en mieloma múltiple

IPT, 22/2018. V1

Fecha de publicación: 21 de junio de 2018[†]

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

El MM representa el 10% de las neoplasias hematológicas malignas y el 1% de las neoplasias (2). Se diagnostican aproximadamente 39.000 nuevos casos cada año en la Unión Europea (3). La edad media en el momento del diagnóstico es de 65 años y menos del 15% de los casos se dan por debajo de los 50 años. (4). En Europa, las tasas de supervivencia global a los cinco años se encuentran entre el 23% y el 47% (5, 6) y a los 10 años se estima en un 18% (7, 8). En España no existen estudios que permitan establecer la incidencia real del MM, aunque si es posible establecer que su incidencia alcanza el 1% del total de todos los tumores, con una prevalencia estimada a 5 años de 5.740 casos (9, 10).

A pesar de que el MM se sigue considerando una enfermedad incurable, los análisis a muy largo plazo de pacientes afectados de MM tratados en los años 90 con quimioterapia convencional y trasplante autólogo han revelado curaciones operativas en aproximadamente un 35% de los pacientes que obtuvieron una respuesta completa con aquellos tratamientos (11, 12). La mayor eficacia antitumoral asociada a la introducción de nuevos tratamientos ha dado lugar a una mejora de la calidad de vida y supervivencia de los pacientes (13), aunque se requiere de tiempos de observación más prolongados para conocer la curabilidad del MM por los tratamientos actuales a largo plazo. El objetivo de tratamiento del MM es lograr un control de la enfermedad lo más duradero posible.

Actualmente se dispone de 5 grupos terapéuticos para el tratamiento del MM, además de los trasplantes autólogos ó alogénicos (13). Entre los agentes clásicos se incluyen los corticosteroides y quimioterapia con agentes alquilantes (melfalán o ciclofosfamida) o antraciclinas (adriamicina o doxorubicina) donde se utilizan en esquemas de quimioterapia convencional, asociados a los nuevos fármacos disponibles en el mercado, y en regímenes de acondicionamiento a dosis mieloablativas para realizar los trasplantes autólogos. Respecto a los nuevos agentes disponibles se incluyen los inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida y pomalidomida) anticuerpos monoclonales (elotuzumab y daratumumab), inhibidores del proteasoma (bortezomib, carfilzomib e ixazomib) e inhibidores de la histona deacetilasa (panobinostat).

El pronóstico de las recaídas en el MM depende de varios factores, entre ellos el perfil citogenético al diagnóstico y en la recaída, el tiempo a la progresión desde la respuesta inicial o desde la respuesta anterior en caso de múltiples episodios de recaída o progresión, e historia terapéutica previa. La elección de tratamiento en MM en recaída o refractario depende de varios parámetros, entre los que se encuentra la edad, el estado funcional del paciente y sus comorbilidades, el tipo de

enfermedad, número de tratamientos previos, eficacia y tolerancia a tratamientos previos, opciones terapéuticas disponibles, tiempo desde la última línea de tratamiento y el tipo de recaída. En estos casos, se suele recurrir al tratamiento con inmunomoduladores y/o inhibidores del proteosoma pudiéndose combinar con corticoides en diferentes regímenes (2). Incluso, y según las características de cada paciente, se puede valorar la realización de un trasplante autólogo o alogénico (13, 14).

DARATUMUMAB (DARZALEX®) (15)

Daratumumab en combinación con lenalidomida y dexametasona o con bortezomib y dexametasona ha sido autorizado en el tratamiento de pacientes adultos con MM que hayan recibido, al menos, una línea de tratamiento previa. También dispone de indicación en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con MM en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

Únicamente la indicación en combinación con lenalidomida y dexametasona o con bortezomib y dexametasona será objeto de este informe.

Daratumumab se administra en forma de perfusión intravenosa tras su dilución con una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%). La dosis recomendada de daratumumab es de 16 mg/kg de peso, administrada conforme a la siguiente pauta posológica:

1.- En combinación con lenalidomida y dexametasona (ciclos de tratamiento de 4 semanas):

Daratumumab se administra semanalmente en las semanas 1 a 8, cada dos semanas en las semanas 9 a 24 y cada cuatro semanas en las semanas 25 en adelante, hasta progresión de la enfermedad.

2.- En combinación con bortezomib y dexametasona (ciclos de tratamiento de 3 semanas):

Daratumumab se administra semanalmente en las semanas 1 a 9, cada tres semanas en las semanas 10 a 24 y cada cuatro semanas en las semanas 25 en adelante, hasta progresión de la enfermedad.

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 daratumumab se debe preceder de la administración de corticoides, antipiréticos y antihistamínicos.

Farmacología

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal (AcM) humano IgG1 κ que se une a la proteína CD38 que se expresa con un nivel alto en la superficie de las células tumorales del mieloma múltiple, así como en otros tipos celulares y tejidos a diversos niveles (15).

Daratumumab ha demostrado que inhibe la proliferación in vivo de las células tumorales que expresan la proteína CD38. De acuerdo con estudios in vitro, daratumumab puede utilizar diversas funciones efectoras y causar la muerte de las células tumorales mediada inmunológicamente (9, 15). Estos estudios sugieren que daratumumab puede inducir lisis de células tumorales mediante citotoxicidad dependiente del complemento, citotoxicidad mediada por anticuerpos y fagocitosis celular dependiente de anticuerpos en neoplasias malignas que expresan la proteína CD38. (15).

Eficacia (9)

Se dispone de dos estudios (MMY3003 y MMY3004) para valorar la eficacia de daratumumab en combinación con lenalidomida ó bortezomib y dosis bajas de dexametasona en pacientes con MM en recaída o refractario (RRMM).

Se definió refractario de acuerdo a los criterios del *International Myeloma Working Group* (IMWG), como la no respuesta durante el tratamiento o la progresión durante los 60 días posteriores tras la finalización del tratamiento en pacientes que han alcanzado una respuesta mínima o mejor.

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 14 de noviembre de 2017.

Estudio MMY3003

Ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto que comparó la eficacia de daratumumab combinado con lenalidomida y dosis bajas de dexametasona (DRd) vs. lenalidomida y dosis bajas de dexametasona (Rd) en pacientes con RMM.

La población estudiada había recibido al menos una línea de tratamiento para el MM, había alcanzado una respuesta parcial o mejor con al menos un régimen terapéutico previo, tenía evidencia de progresión de enfermedad documentada definida por el IMWG en el último tratamiento y un estado funcional de 0, 1 ó 2 según la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). Entre los criterios de exclusión hay que destacar que se excluyeron pacientes previamente tratados con daratumumab u otras terapias anti-CD38, pacientes que hubieran recibido un trasplante de células madre alogénicas o autólogas o que hubieran recibido tratamiento para el MM durante las dos semanas anteriores o el tiempo correspondiente a 5 semividas del tratamiento pautado, lo que fuera más largo, y aquellos con intolerancia o refractariedad al tratamiento con lenalidomida.

Daratumumab fue administrado en dosis de 16 mg/kg semanalmente durante 8 semanas (ciclos 1-2), luego bisemanal durante 16 semanas (ciclos 3-6) y posteriormente cada 4 semanas. Se administró lenalidomida 25 mg (10 mg en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 60 ml/min) una vez al día, por vía oral, los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días con dexametasona vía oral en dosis bajas de 40 mg/semana (o de 20 mg/semana para los pacientes > 75 años o con un índice de masa corporal [IMC] <18,5). El tratamiento se continuó hasta progresión de enfermedad o aparición de toxicidad inaceptable.

Se aleatorizó a un total de 569 pacientes (286 en el grupo DRd y 283 en el grupo Rd), estratificando de acuerdo con el Sistema Internacional de Estadificación [ISS] (I, II o III), el número de líneas previas de tratamiento (1 vs. 2 ó 3 vs. >3) y si habían recibido tratamiento previo con lenalidomida (sí vs. no).

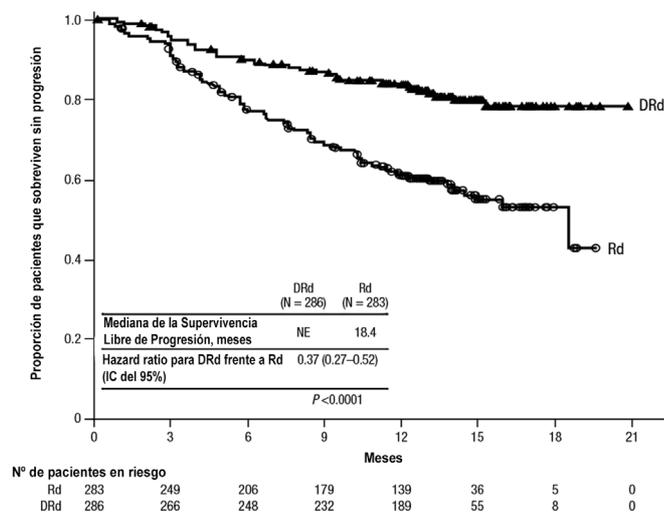
Un 68 % de los participantes era de la UE, un 20 % de Asia-Pacífico y un 12 % de Canadá y EE.UU. Las características demográficas y patológicas basales eran similares en ambos grupos. La mediana de edad era de 65 años (34-89 años) y el 11 % tenía más de 75 años. La mayoría de los pacientes tenía un estado funcional ECOG de 0 ó 1 y sólo un 4,6% tenían un ECOG de 2. La mediana de líneas de tratamiento previas fue de 1. Un 86 % recibió un inhibidor del proteosoma (IP) previo, el 55 % recibió un agente inmunomodulador (IMiD) previo, incluidos un 18% de pacientes que habían recibido lenalidomida previamente, y el 44% había recibido tanto un IP como un IMiD. El 18 % eran refractarios sólo a un IP y el 21 % al bortezomib. Un 28% de los pacientes en el brazo DRd era refractario a la última línea de tratamiento recibida.

La variable primaria de eficacia que se utilizó fue la supervivencia libre de progresión (SLP), según criterios del IMWG. Como variables secundarias se incluyeron el tiempo hasta la progresión, la tasa de respuesta global (TRG), la supervivencia global (SG), la duración de la respuesta, el tiempo hasta la respuesta, el tiempo hasta el siguiente tratamiento para MM y la enfermedad mínima residual (porcentaje de pacientes con enfermedad mínima residual negativa).

El análisis de eficacia se llevó a cabo en la población por intención de tratar (ITT).

Se demostró una mejora de la SLP en el grupo DRd comparado con Rd (fig. 1). La mediana de SLP no se había alcanzado en el momento del análisis en el grupo DRd y fue de 18,4 meses en el grupo Rd (HR 0,37; IC 95%: 0,27 - 0,52; $p < 0.0001$) con un 18,5% y 41% de eventos en los brazos experimental y control respectivamente. Las tasas de SLP (DRd vs. Rd) a los 12 meses fueron del 83,2% vs. 60,1% y a los 18 meses del 77,9% vs. 52,2%.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de SLP (Estudio MMY3003)



En el momento de revisión de los resultados, la mediana de SG no se había alcanzado en ninguno de los dos grupos. Con una mediana de seguimiento global de 13,5 meses, la HR para SG fue de 0,64 (IC 95 %: 0,40 - 1,01; $p=0,0534$). La tasa de SG a los 12 meses fue del 92,1% y 86,8% y a los 18 meses del 86,1% y 75,6% en los brazos experimental y control, respectivamente.

Otros resultados del estudio se exponen en la tabla 1.

Tabla 1. Resultados de eficacia del ensayo MMY3003

| Número de pacientes evaluables en cuanto a la respuesta | DRd (n = 281) | Rd (n = 276) |
|--|-------------------|-----------------|
| Respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP), n (%) | 261 (92,9) | 211 (76,4) |
| Valor de p^a | <0,0001 | |
| Respuesta completa estricta (RCe) | 51 (18,1) | 20 (7,2) |
| Respuesta completa (RC) | 70 (24,9) | 33 (12,0) |
| Muy buena respuesta parcial (MBRP) | 92 (32,7) | 69 (25,0) |
| Respuesta parcial (RP) | 48 (17,1) | 89 (32,2) |
| Mediana del tiempo hasta respuesta (meses [IC del 95%]) | 1,0 (1,0; 1,1) | 1,3 (1,1; 1,9) |
| Mediana de la duración de respuesta (meses [IC del 95%]) | NE (NE, NE) | 17,4 (17,4; NE) |
| Tasa de EMR negativa (IC del 95%) ^b (%) | 29,0 (23,8; 34,7) | 7,8 (4,9; 11,5) |
| Odds ratio con IC del 95% ^c | 4,85 (2,93; 8,03) | |
| Valor de p^d | <0,000001 | |

DVd = daratumumab-bortezomib-dexametasona; Vd = bortezomib-dexametasona; EMR = enfermedad mínima residual; IC = intervalo de confianza; NE = no estimable.

^a Valor de p basado en una prueba de Chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

^b Basado en la población por intención de tratar y un umbral de 10-4.

^c Se utiliza una estimación de Chi cuadrado de la odds ratio común. Una odds ratio > 1 indica una ventaja para DVd.

^d El valor de p se corresponde con una prueba de Chi cuadrado de la odds ratio.

En cuanto al tiempo transcurrido hasta recibir otro tratamiento posterior para el MM, éste fue mayor en el brazo de DRd comparado con Rd (HR 0,38 [IC 95% 0,26-0,55]; $p < 0,0001$), si bien las medianas no se habían alcanzado en el momento del análisis. El porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento subsiguiente para el MM fue del 14% en el brazo experimental y del 31% en el brazo control.

Se evaluó también la calidad de vida utilizando para ello los cuestionarios EORT-QLQ-C30 y el EQ-5D-L5, no observándose diferencias estadísticamente significativas entre DRd y Rd en los cambios respecto a la puntuación basal.

El análisis de subgrupos de SLP fue consistente con los resultados obtenidos para la población global.

Estudio MMY3004

Ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto que comparó la eficacia de daratumumab combinado con bortezomib y dosis bajas de dexametasona (DVd) vs. bortezomib y dosis bajas de dexametasona (Vd) en pacientes con MM en recaída o refractario.

La población estudiada cumplía los mismos criterios de inclusión que para el estudio MMY3003. Respecto a los criterios de exclusión también se cumplían los mismos, excepto la intolerancia o refractariedad al tratamiento con lenalidomida que no se aplicó y se excluyeron aquellos pacientes refractarios al tratamiento con bortezomib u otro inhibidor del proteosoma (pacientes que hubieran presentado progresión de la enfermedad durante el tratamiento o en los 60 días tras su finalización).

Daratumumab fue administrado en dosis de 16 mg/kg semanalmente durante los primeros 3 ciclos, cada tres semanas los ciclos 4-8 y posteriormente cada 4 semanas hasta progresión de enfermedad o aparición de toxicidad. Bortezomib se administró por vía subcutánea a dosis de 1,3 mg/m² los días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo de 21 días, administrándose un total de 8 ciclos. La dexametasona se administró vía oral en dosis de 20 mg los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 durante los ciclos de bortezomib, es decir, 80 mg/semana (o 20 mg/semana para los pacientes > 75 años, IMC <18,5, diabetes mellitus mal controlada o antecedente de intolerancia o evento adverso a la terapia con esteroides). En los días de perfusión del fármaco a estudio, la dexametasona se administraba como medicación previa a la perfusión.

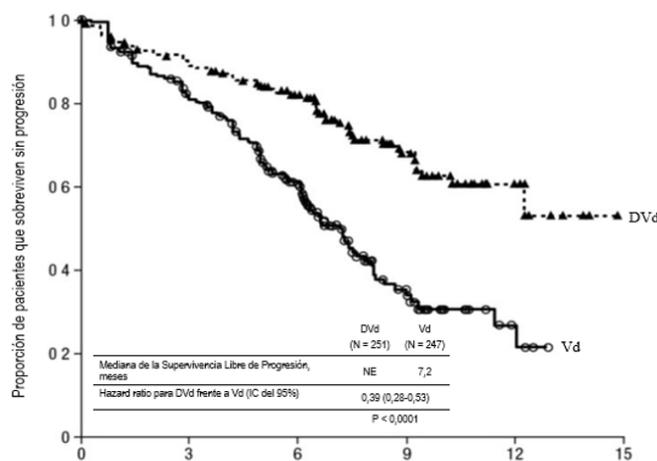
Se aleatorizaron un total de 498 pacientes (251 en el grupo DVd y 247 en el grupo Vd) estratificando también por ISS, el número de líneas previas de tratamiento y en este caso si habían recibido tratamiento previo con bortezomib (si vs no).

El 75 % de los pacientes pertenecían a la UE, 12 % a la región Asia-Pacífico, el 7 % a los EE.UU un 5 % de Brasil y México. Al igual que el estudio MMY3003, las características demográficas y patológicas basales eran similares en ambos grupos. La mediana de edad era de 64 años (30 a 88 años) y el 12 % tenían 75 años o más. La mayoría de los pacientes tenía un estado funcional ECOG de 0 ó 1 y sólo un 6,4% tenían un ECOG de 2. El 22% de los pacientes del ensayo tenía anomalías citogenéticas de alto riesgo [del(17p): 14%; t(4;14): 8,2%; t(14;16): 2,5%]. La media de líneas de tratamiento previas fue de 2. Un 69 % había recibido un IP previo (66% había recibido bortezomib) y el 76 % un IMID (el 42 % había recibido lenalidomida). Al inicio, el 32 % de los pacientes eran refractarios a su última línea de tratamiento (un 33 % sólo a un IMID y el 28 % a la lenalidomida).

Las variables de eficacia fueron las mismas que en el ensayo MMY3003. El análisis de eficacia fue también por ITT.

En este estudio, se demostró una mejora de la SLP en el brazo DVd comparado con el brazo Vd (fig. 2). La mediana de la SLP no fue alcanzada en el grupo de tratamiento y fue de 7,2 meses en el grupo control (HR 0,39; IC 95%; 0,28 - 0,53; p < 0,0001). En el momento del análisis se habían producido un 26,7% de eventos en el brazo experimental y un 49,4% en el brazo control.

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de SLP (estudio MMY3004)



| | | Meses | | | | | |
|----------------------------|-----|-------|-----|----|----|---|--|
| N.º de pacientes en riesgo | | | | | | | |
| Vd | 247 | 182 | 106 | 25 | 5 | 0 | |
| DVd | 251 | 215 | 146 | 56 | 11 | 0 | |

Como ocurrió en el estudio MMY3003, no se alcanzó la mediana de SG en ninguno de los grupos de tratamiento. La mediana de seguimiento global fue de 7,4 meses (IC del 95 %: 0,0; 14,9) y la HR para SG fue de 0,77 (IC del 95 %: 0,47; 1,26; p=0.2975). La tasa de SG en los brazos experimental y control fue del 82,2% y 81,9%, respectivamente.

En la tabla 2, se recogen los resultados en otras variables de eficacia obtenidos en el estudio.

Tabla 2. Resultados de eficacia del ensayo MMY3004

| Número de pacientes evaluables en cuanto a la respuesta | DVd (n = 240) | Vd (n = 234) |
|--|--------------------|-------------------|
| Respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP), n (%) | 199 (82,9) | 148 (63,2) |
| Valor de p ^a | <0,0001 | |
| Respuesta completa estricta (RCe) | 11 (4,6) | 5 (2,1) |
| Respuesta completa (RC) | 35 (14,6) | 16 (6,8) |
| Muy buena respuesta parcial (MBRP) | 96 (40,0) | 47 (20,1) |
| Respuesta parcial (RP) | 57 (23,8) | 80 (34,2) |
| Mediana del tiempo hasta respuesta (meses [intervalo]) | 0,9 (0,8; 1,4) | 1,6 (1,5; 2,1) |
| Mediana de la duración de respuesta (meses [IC del 95%]) | NE (11,5; NE) | 7,9 (6,7; 11,3) |
| Tasa de EMR negativa (IC del 95%) ^b | 13,5% (9,6%;18,4%) | 2,8% (1,1%; 5,8%) |
| Odds ratio con IC del 95% ^c | 5,37 (2,33; 12,37) | |
| Valor de p ^d | 0,000006 | |

DVd = daratumumab-bortezomib-dexametasona; Vd = bortezomib-dexametasona; EMR = enfermedad mínima residual;

IC = intervalo de confianza; NE = no estimable.

^a Valor de p basado en una prueba de Chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

^b Basado en la población por intención de tratar y un umbral de 10⁻⁴.

^c Se utiliza una estimación de Chi cuadrado de la odds ratio común. Una odds ratio > 1 indica una ventaja para DVd.

^d El valor de p se corresponde con una prueba de Chi cuadrado de la odds ratio.

La mediana de tiempo hasta recibir un tratamiento posterior para el MM fue de 9,8 meses en el brazo control y no se había alcanzado en el brazo de daratumumab (HR 0,30; IC 95%: 0,20-0,45; p <0,0001).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los resultados de EQ-5D-5L Utility Score o EQ-5D-5L VAS basales y los obtenidos durante el estudio entre ambos grupos, al igual que la mediana de tiempo para la mejoría o el empeoramiento reflejado en la Utility Score o EVA.

Los resultados del análisis de subgrupos de SLP fueron, en términos generales, consistentes con los obtenidos para el total de la población.

Estudio de soporte MMY1001

Se trata de un estudio para evaluar daratumumab con distintas terapias, entre ellas pomalidomida y dexametasona (DPd). La combinación DPd alcanzó tasas de respuesta del 59,2% (61/103) y una mediana de duración de la respuesta de 13,6 meses, tras un periodo de seguimiento de 9,8 meses. El 41,7% consiguieron una muy buena respuesta parcial (MBRP). En el momento del corte del estudio, el 46% de los pacientes había presentado algún evento de progresión o muerte. La mediana de SLP fue de 10,4 meses y la tasa de SG a los 12 meses fue del 72%, según la estimación de Kaplan-Meier. Aunque no se había alcanzado la mediana de SG en el momento del análisis.

Estudio de soporte GEN503

Fue un estudio en dos fases. Una primera fase de escalada de cuatro dosis de daratumumab (2-16 mg/kg) y una segunda fase en la que los pacientes recibieron DRd. La TRG fue del 81% (resultado consistente con los obtenidos en el grupo daratumumab del ensayo MMY3003), y un 63% de los pacientes presentaron una MBRP. Tras una mediana de seguimiento de 23 meses, la mediana de duración de la respuesta no se había alcanzado en el momento del análisis, ni tampoco la mediana del tiempo hasta progresión. Después de 18 meses, un 72% de pacientes permanecían libres de progresión. La tasa de SG a los 18 meses fue del 90%.

Seguridad (9)

Para evaluar la seguridad de daratumumab se han utilizado los datos obtenidos de los ensayos MMY3003, MMY3004, MMY1001 y GEN503. En el estudio MMY1001 se evaluó una cohorte de 103 pacientes que se trataron con daratumumab en combinación con pomalidomida y dexametasona (DPd). En cambio, en el estudio GEN503 se evaluó el tratamiento de daratumumab 16 mg/kg en combinación con Rd en 35 pacientes durante su segunda fase (los datos de éste último se combinaron con los datos de los participantes que recibieron DRd en el MMY3003 por sus similitudes). Un total de 664 pacientes fueron tratados con daratumumab en combinación con otros fármacos.

La duración mediana del tratamiento fue de 6,5 meses (0,03; 14,78) en el grupo DVd, de 13,3 (0,03; 24,54) en el grupo DRd y de 6,0 (0,03; 16,89) en el grupo de DPd. La dosis total recibida en mg/Kg fue de 243, 318 y 103 en los grupos DVd, DRd y DPd, respectivamente.

La mayoría de los pacientes de los diferentes estudios presentaron algún evento adverso (EA), especialmente los EA relacionados con la infusión (lo que justifica la recomendación de tratamiento pre y post-infusión con esteroides). Otros EA que se registraron frecuentemente fueron: fatiga, náuseas, anemia, neutropenia, trombocitopenia, infecciones del tracto respiratorio alto, diarrea y neuropatía periférica sensitiva. Respecto a los EA graves, se registraron en un 49,1 % en el grupo DRd (vs 42% Rd) y en un 42 % en el grupo DVd (vs 33,8% Vd), siendo lo más frecuente la neumonía (7,5 % y 7,8 % respectivamente). Se documentaron 3 sujetos en el grupo DVd y otros 3 en el grupo DRd que fueron éxitos debido a un EA durante el tratamiento (TEAE, de sus siglas en inglés, definido como cualquier EA que aparece durante o tras la primera dosis del fármaco objeto de estudio o en los 30 días posteriores tras la administración de la última dosis, así como todos aquellos EA que se consideren relacionados con el tratamiento, independientemente de la fecha de inicio de los mismos) con daratumumab (1,2% y 0,9 % respectivamente).

Los TEAEs que más frecuentemente se registraron en el estudio MMY3003+GEN503 fueron: neutropenia (DRd: 61,9 % vs. Rd:

43,1%, sobre todo en los primeros dos ciclos de tratamiento [DRd: 48%; Rd: 26 %] y en pacientes de 65 años o más [DRd: 60 %; Rd: 41 %]), diarrea (42,8% vs. 24,6%), fatiga (35,2% vs. 27,8%), infección del tracto respiratorio alto (30,8% vs. 20,6%) y anemia (30,5% vs. 34,9 %). En cambio, en el estudio MMY3004, los TEAEs más frecuentes fueron: trombocitopenia (58,8% DVd vs. 43,9% Vd), neuropatía sensitiva periférica (47,3% vs. 37,6%) -hay que destacar que este EA está descrito en el tratamiento con bortezomib-, anemia (26,3% vs. 31,2 %) y fatiga (21,4 % vs. 24,5%).

Los EA de grado 3 y 4 fueron del 81,8% en el grupo DRd y del 73,3 % en el grupo de Rd en los estudios MMY3003+ GEN503. Entre los más frecuentes encontramos la neutropenia (54,7% vs. 37%), trombocitopenia (12,6% vs. 13,5%), anemia (12,3% vs. 19,6%) y la neumonía (7,2% vs. 8,2%). Los EA de grado 3 y 4 en el estudio MMY3004 parecen ser más elevados en el brazo DVd que en el brazo Vd (76,1 % vs. 62,4 % respectivamente). Este incremento se debía sobre todo a TEAEs hematológicos como la trombocitopenia (45,3 % vs. 32,9%), neutropenia (12,8% vs. 4,2%) y linfopenia (9,5 % vs. 2,5 %), siendo más frecuentes en los primeros ciclos del tratamiento. Sin embargo, la incidencia de sangrado fue baja durante el estudio (DVd: 7% vs. Vd: 4%).

Los TEAEs que se relacionaron con daratumumab en el grupo DRd fueron neutropenia (19%), tos (14%), fatiga (12%) y disnea y diarrea (11% cada uno). En cambio, en el grupo DVd fueron trombocitopenia (30 %), disnea (13%) y tos, linfopenia y fatiga (un 11% cada uno).

Las reacciones relacionadas con la infusión (RRI) se produjeron en un 47 % de los 664 pacientes que recibieron daratumumab. La mayoría de RRIs que se registraron fueron de grado 1 ó 2 (de grado 3 sólo se documentó en un 6%) y se produjeron en el primer día de infusión de daratumumab (97 %). Se detectaron en un 48 % del grupo DRd y en un 45 % del grupo DVd. A pesar de ello, sólo un sujeto abandonó en el grupo DRd y dos en el grupo DVd.

Se observó un aumento de la incidencia de infecciones en pacientes en cuyo tratamiento se administraba daratumumab, aunque la mayoría se consideraron leves (grado 1 ó 2) y no requirieron hospitalización. Se registraron en un 83 % del grupo DRd vs 73 % del grupo Rd y un 68 % en el grupo DVd vs. el 53 % en el grupo Vd. En cambio, la incidencia de infecciones grado 3 y 4 fue similar entre ambos grupos (DRd: 28% vs Rd 23 %; DVd: 21 % vs. Vd 19 %). Las infecciones más frecuentes fueron la infección del tracto respiratorio de vías altas, bronquitis, sinusitis o nasofaringitis. La neumonía ocurrió en el 11 % al 13 % en la población de estudio, siendo la infección severa de grado 3 ó 4 (7% al 10%) y la infección grave (7% al 9 %) más comúnmente registrada. Los abandonos de tratamiento (2 % al 5%) o muertes (0,8 % al 2%) debidas a infecciones fueron bajas y equilibradas en ambos grupos. Provocó el abandono de tratamiento en 3 sujetos en los grupos DRd y DVd, 2 sujetos en el grupo Rd y 1 en el grupo Vd; y la muerte en 2 sujetos en los grupos DRd, Rd, Vd y 1 en el grupo DVd.

Las neoplasias primarias secundarias fueron registradas en una frecuencia baja en el grupo de daratumumab (incidencia entre 0,5 – 4,5 %).

La prolongación de QT se observó en 6 pacientes del grupo DRd (2%) y en 1 paciente (0,4%) en el grupo Rd. En cambio, no se detectó en ningún sujeto de los grupos DVd, Vd o DPd.

Se analizó la inmunogenicidad en 299 pacientes. Se detectaron anticuerpos anti-daratumumab en 2 pacientes (0,7%) y en 1 paciente se detectaron de forma transitoria anticuerpos neutralizantes anti-daratumumab.

No se precisa ajuste de dosis de daratumumab en pacientes ancianos o en insuficiencia renal o hepática leve. Pero sí se recomienda realizar profilaxis para la prevención de la reactivación

del virus herpes zóster en pacientes que van a recibir tratamiento con daratumumab. Ya es conocido el riesgo elevado de reactivación del herpes zóster durante el tratamiento con bortezomib y lenalidomida, por lo que los protocolos recomendaban el uso de antivirales profilácticos. A pesar de ello, se registraron TEAEs de herpes zoster grado 3 ó 4 en 4 pacientes (1,6%) en el grupo DVd, en 1 sujeto (0,4%) del grupo Vd y en 1 sujeto (0,4%) del grupo Rd.

El 30,5% de los pacientes tratados con DVd y el 44% de los tratados con Vd precisaron la discontinuación del tratamiento. En los pacientes que recibieron DRd ese porcentaje fue del 24,2% frente al 47% en el brazo Rd. La principal causa de discontinuación del tratamiento fue la progresión de la enfermedad, seguido de la aparición de EA. En el 7,4%, 9,3%, 6,9% y 7,8% de los pacientes que recibieron DVd, Vd, DRd y Rd respectivamente, la retirada del tratamiento fue debido a TEAEs.

DISCUSIÓN

Durante mucho tiempo, las únicas alternativas de tratamiento disponibles para los pacientes con MM refractario o en recaída incluían combinaciones de bortezomib con agentes como dexametasona, doxorubicina, o con talidomida y dexametasona, o la asociación de lenalidomida y dexametasona. En los últimos años, se han aprobado diferentes fármacos para el tratamiento de MMRR. Entre ellos, encontramos pomalidomida, panobinostat, carfilzomib, ixazomib, elotuzumab y daratumumab, que pueden combinarse con Rd o Vd según los diferentes esquemas de tratamiento. Para la elección del tratamiento en estos casos, hay que considerar diferentes factores, entre los que se encuentra: número y tipo de líneas de tratamiento previas, la duración de la respuesta de cada régimen, la toxicidad de los tratamientos posteriores, la agresividad de la enfermedad, la situación del paciente y el riesgo de desarrollar mayor toxicidad con la terapia farmacológica (16). A pesar de que los nuevos ensayos clínicos fase 3 en MMRR han demostrado que la combinación de tres fármacos se asocia a una respuesta más profunda y duradera que los tratamientos estándar, éstos no están diseñados para identificar qué secuencia terapéutica es la más adecuada (16).

En un ensayo clínico fase 3 (MM-009), se evaluó la eficacia de lenalidomida combinada con dexametasona vs. placebo y dexametasona en pacientes con MMRR que al menos hubieran recibido un régimen de tratamiento (17). La variable estudiada fue el tiempo de progresión de la enfermedad, donde se mostró que fue más largo en el grupo activo que en el grupo control (mediana 11,3 meses vs. 4,7 meses con $p < 0,001$ [HR 2,85; IC 95%: 2,16 - 3,76]). La SG observada mejoró de forma significativa en el brazo de lenalidomida (HR 0,66 con $p = 0,03$). Respecto a la seguridad, los EA de grado 3 y 4 más frecuentes en pacientes del brazo activo fueron la neutropenia, la trombocitopenia y el tromboembolismo venoso. Posteriormente, se han ido actualizando los datos de este ensayo junto a otro ensayo clínico, el MM-010, en el que también se valoró el uso de lenalidomida vs. placebo combinados con dexametasona. Los datos agrupados de ambos ensayos mostraron una mejoría en el grupo activo vs. el control en la tasa de respuesta global (60,6% vs. 21,9 %; $p < 0,001$), SLP (mediana 11,1 meses vs. 4,6 meses; $p < 0,001$), tiempo de progresión (media de 13,4 vs. 4,6 meses, $p < 0,001$) y duración de respuesta (mediana 15,8 vs. 7 meses, $p < 0,001$). Tras una mediana de seguimiento de 48 meses, se observó una mediana de SG de 38 meses vs. 31,6 meses ($p = 0,045$) en los brazos experimental y control.

Por otro lado, la combinación de bortezomib con talidomida y dexametasona (VTD) fue valorada en el ensayo clínico MMVAR/IFM 2005-04. En este estudio fase 3 se evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento VTD comparado con un brazo control en pacientes con MMRR tras trasplante de células autólogas. La variable principal fue el tiempo medio hasta la progresión, siendo de

19,5 meses en el brazo activo versus 13,8 meses en el brazo control (HR 0,59; IC 95 %: 0,44 - 0,80; $p = 0,001$). Se observó una mayor tasa de respuesta completa (respuesta completa + respuesta casi completa + tasa de MBRP) en el grupo activo (45 % vs. 21 %; $p = 0,001$) y la respuesta más larga (17,9 meses vs. 13,4 meses; $p = 0,04$). Respecto a la tasa de supervivencia fue del 71 % en el grupo VTD vs. el 65 % en el grupo placebo, con $p = 0,093$. La neuropatía periférica de grado 3 y las tasas de infección y trombocitopenia de grado 3 y 4 fueron más frecuentes en el grupo VTD (18).

En los estudio SUMMIT ($n = 202$) y CREST ($n = 54$) se observó que la adición de dexametasona en pacientes con MMRR que habían tenido una respuesta subóptima al tratamiento con bortezomib, se asociaba a una mejoría de la respuesta sin aumentar la toxicidad (19, 20).

Se han realizado varios ensayos clínicos fase 3 en pacientes con MMRR que habían recibido al menos un tratamiento previo, en los que se evaluó la combinación de lenalidomida y dexametasona con agentes como carfilzomib (CRd), elotuzumab (ERd) o ixazomib (IRd).

En el ensayo clínico ASPIRE la combinación CRd consiguió una prolongación de la SLP en 8,7 meses respecto al control (CRd: mediana de 26,3 meses vs. 17,6 meses en Rd con HR 0,69; IC 95%: 0,57-0,83), con tasas de SLP al año del 76,8% vs. 62,5% en los brazos experimental y control respectivamente y tasas de supervivencia global a los 24 meses de 73,3 % en el grupo CRd. La mediana de SG no se había alcanzado en el momento del análisis en ninguno de los dos grupos, tras un periodo de seguimiento de 32,3 meses. En cuanto a la TRG fue del 87,1% en el brazo de CRd y del 66,7% en el brazo control. Entre las reacciones adversas más frecuentes asociadas al tratamiento con CRd se incluyen (CRd vs. Rd): anemia (43% vs. 40%), diarrea (42% vs. 34%), neutropenia (38% vs. 34%) y fatiga (33% vs. 31%). La incidencia de EAs grado ≥ 3 estuvo equilibrada entre ambos brazos de tratamiento (83,7 % vs. 80,7 %). Los EA graves fueron más frecuentes en el brazo CRd (59,7 % vs. 53,7 %). Los EA cardiacos se registraron con mayor frecuencia en el brazo de carfilzomib (22,3% vs. 18,5%) (21).

Elotuzumab, el primer anticuerpo monoclonal aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en este contexto, fue autorizado en base a los resultados del ensayo clínico fase 3 aleatorizado ELOQUENT-2, en el que se comparaba el tratamiento de elotuzumab con lenalidomida y dexametasona (ERd) vs. lenalidomida y dexametasona (Rd) en pacientes que habían recibido entre una y tres líneas de tratamiento previo y en los que se había documentado progresión de la enfermedad después del último tratamiento. La combinación de ERd demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP (variable principal) con una mediana de SLP de 19,4 meses respecto a los 14,9 meses del grupo control (HR 0,70; IC95%: 0,57-0,85; $p < 0,001$), con tasas de SLP al año del 68% con ERd vs. 56% con Rd. La tasa de respuesta global (variable primaria) fue del 79 % en el grupo activo y del 66 % en el grupo control, con una OR de 1,9 (IC 95 %: 1,4 - 2,8; $p < 0,001$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de SG en un análisis intermedio realizado, donde las medianas de SG en los brazos experimental y control fueron respectivamente de 43,7 meses y 39,6 meses. Respecto a la seguridad, el 65% de los pacientes en el brazo de elotuzumab presentaron EA graves frente al 57% en el brazo control. Linfopenia, neutropenia, fatiga y neumonía fueron los EA de grado 3 ó 4 más comunes (22, 23). Elotuzumab no está financiado en nuestro país.

Ixazomib también fue evaluado en triple terapia, combinado con lenalidomida y dexametasona en el estudio TOURMALINE-MM1. En un primer análisis intermedio la mediana de SLP fue de 20,6 meses en el grupo activo vs. 14,7 meses del grupo control (HR 0,74; IC 95 %: 0,59-0,94; $p = 0,012$) con una mediana de seguimiento de 14,7 meses, y una TRG del 78 % en el grupo activo (72% brazo control), con una mediana de duración de la respuesta de 20,5 meses.

La mediana de SG no se había alcanzado en el momento del análisis, con un HR 0,90 (IC 95% 0,62–1,32), siendo la tasa de SG a los 18 meses del 83% en el brazo de ixazomib y del 80% en el brazo control. En un segundo análisis intermedio, tras un seguimiento de 23 meses, la mediana de SLP en los brazos experimental y control fueron de 20,0 meses vs. 15,9 meses (HR 0,82; IC 95% 0,67-1,0; p=0,054). La mediana de SG seguía sin alcanzarse (HR 0,87; IC 95% 0,65-1,18; p=0,359) y las TRG fueron del 78,6% vs. 73,2% en los brazos experimental y control respectivamente, no observándose diferencias estadísticamente significativas (p=0,359). Debido a las discrepancias de este segundo análisis respecto al primario, ixazomib ha recibido una autorización condicional en Europa. En cuanto a la seguridad de ixazomib, los EA más frecuentes (> 25%) fueron: diarrea, estreñimiento, fatiga, neutropenia, náuseas, anemia y edema periférico. El porcentaje de EA grado ≥ 3 fue superior en el brazo de ixazomib (60% vs. 53%). Se registró una incidencia mayor de trombocitopenia de grado 3-4 en el grupo experimental (15% vs. 6%), y en otras toxicidades como diarrea (45% vs. 39%), estreñimiento (35% vs. 26%) y vómitos (23% vs. 12%). No se observaron diferencias en la tasa de EA graves entre ambos grupos. En cuanto a la neuropatía periférica, ixazomib no se asoció con una tasa de neuropatía periférica mucho mayor a la del brazo control (28% vs. 21%), la mayoría de grado 1 ó 2. (24, 25).

Otra opción de tratamiento en estos pacientes podría ser la asociación de carfilzomib con dexametasona (Cd). En el ensayo ENDEAVOR, Cd demostró superioridad frente a la combinación de bortezomib y dexametasona (Vd) en términos de SLP y TRG. Cd consiguió una mejora de aproximadamente 9 meses en la SLP (HR 0,53 [IC 95% 0,44-0,65]), el doble de la alcanzada en el grupo control. Por otro lado, también la TRG fue significativamente superior con Cd (76,9% vs. 62,6%) con una duración de la respuesta de 21 meses, duplicando la alcanzada con Vd (26). En cuanto a la SG, datos procedentes de un segundo análisis intermedio muestran un mayor beneficio de Cd comparado con Vd, con una mejora en la mediana de SG de 7,6 meses (HR 0,79 [IC 95% 0,65-0,96] (27). Respecto al perfil de seguridad, la incidencia de EA grado ≥ 3 fue similar en ambos brazos de tratamiento aunque los EA graves fueron más frecuentes en el brazo CLd (59,7 % vs. 53,7 %). Entre los principales EA registrados se incluyen diarrea, anemia, neutropenia y fatiga. Dichos EA fueron más frecuentes en el brazo experimental. Se observó también una mayor incidencia de insuficiencia cardiaca, hipertensión y disnea con Cd que con Vd o incluso con CRd. Debe señalarse que la dosis de carfilzomib utilizada en el ensayo ENDEAVOR fue superior a la utilizada en el estudio ASPIRE. La neuropatía periférica fue mucho menor con carfilzomib (26).

Además de lo anterior, otras alternativas de tratamiento del MMRR disponibles son pomalidomida, y la combinación de panobinostat con bortezomib y dexametasona. No obstante, dichos fármacos están indicados en pacientes que hayan recaído al menos a dos líneas de tratamiento previas. La combinación pomalidomida + dexametasona ha demostrado una mejora de 4,6 meses en SG frente a dexametasona a altas dosis, con una reducción relativa del riesgo de progresión o muerte del 55 % (HR 0,45; IC95 %: 0,35-0,59) (28, 29). Por su parte, panobinostat asociado a bortezomib y dexametasona no ha demostrado por el momento un aumento de la supervivencia, lo que unido a la elevada toxicidad de la combinación han llevado a la no financiación de panobinostat en España (30).

Daratumumab, asociado a Rd o Vd demostró una mejora estadísticamente significativa y clínicamente relevante en la SLP, variable primaria de ambos estudios, con un HR de 0,37 (IC 95% 0,27-0,52) y HR 0,39 (IC 95% 0,28-0,53), respectivamente (9). Es decir, la adición de daratumumab a estos esquemas habitualmente utilizados en la práctica clínica, supone una reducción relativa del riesgo de progresión o muerte del 63% y 61%, a lo largo de todo el

periodo de investigación, respecto al comparador, Rd y Vd respectivamente. Analizando las curvas de SLP (figuras 1 y 2) se observa como aproximadamente a partir del primer mes las curvas se separan y se mantienen separadas a lo largo de todo el seguimiento, sin que llegue a alcanzarse la mediana de SLP en los brazos de daratumumab.

En ambos ensayos, los resultados obtenidos en las variables secundarias apoyan los obtenidos para la variable principal. En los pacientes tratados con daratumumab, las tasas de respuesta, incluida también la tasa de MBRP, y la EMR negativa fueron superiores a las alcanzadas en el brazo control. Asimismo, las respuestas fueron más duraderas en los pacientes que recibieron daratumumab. El hecho de tratarse de ensayos abiertos podría restar validez a la variable principal SLP, aunque la existencia de un comité independiente, que sí es ciego y evalúa a todos los pacientes de forma paralela, contribuye a minimizar este sesgo.

En el momento del análisis, el número de muertes en el estudio MMY3003 era muy reducido (10,5% DRd vs. 15,9% Rd), ya que no se habían alcanzado las medianas de SG en ninguno de los dos grupos. Sin embargo, el beneficio parece inclinarse a favor de daratumumab (HR 0,64 [IC 95% 0,40-1,01]), con tasas de supervivencia a los 18 meses del 86,1% y 75,6% en los brazos experimental y control respectivamente. Algo parecido ocurre en el ensayo MMY3004 (11,6% de eventos en el brazo de DVd y 14,6% de eventos con Vd), donde las tasas de supervivencia a los 12 meses fueron del 82,2% y 81,9% en los brazos de DVd y Vd respectivamente, sin que pudieran detectarse diferencias en SG entre ambos brazos de tratamiento en el momento del análisis (HR 0,77 [IC 95% 0,47-1,26]).

Hay que tener en cuenta que los pacientes refractarios al tratamiento con lenalidomida no estuvieron representados en el ensayo de DRd ni tampoco los refractarios a bortezomib en el ensayo de DVd, por lo que se desconoce el efecto de daratumumab en sus correspondientes combinaciones en estas poblaciones. Por otro lado y a pesar de no constituir un criterio de exclusión, el número de pacientes con un estado funcional ECOG de 2 era muy reducido en ambos ensayos (4,6% y 6,4% en el ensayo MMY003 y MMY004, respectivamente), al igual que el número de pacientes mayores de 75 años.

Con todo ello, los resultados obtenidos con daratumumab se consideran clínicamente relevantes, más aún teniendo en cuenta el perfil de pacientes a los que va destinado. Sería interesante disponer de comparaciones directas entre daratumumab y los nuevos agentes autorizados, carfilzomib, ixazomib y elotuzumab, administrados todos ellos en triple terapia. Las combinaciones con carfilzomib y elotuzumab han mostrado un claro beneficio en SLP en sus respectivos ensayos pivotales, en cambio para ixazomib no es posible afirmar lo mismo. Teniendo en cuenta las limitaciones de las comparaciones indirectas no ajustadas, el análisis de las curvas de SLP sería compatible con un mayor beneficio con las combinaciones DRd y CRd sobre ERd, si bien hay que tener en cuenta que los datos de daratumumab son todavía inmaduros. Por otro lado, la profundidad de la respuesta parece mayor con DRd (RCe + RC: 43% 18,1% vs. 19,2%) y con la combinación de CRd (RCe + RC: 31,8% vs. 9,4%), respecto a la combinación con elotuzumab, donde el porcentaje de respuestas completas (RCe + RC) fue menor en el brazo experimental que en el control (4,4% vs. 7,4%).

Se dispone de un network meta-análisis publicado, en el que se evaluaron los tratamientos empleados en MM en recaída o refractario, incluyendo hasta dieciocho opciones terapéuticas, entre ellas: talidomida, bortezomib, lenalidomida, panobinostat, carfilzomib, pomalidomida, elotuzumab, ixazomib y daratumumab, tanto en monoterapia como en combinación (31). Los cinco esquemas que obtienen mejores resultados y, por tanto, son

consideradas por los autores mejores opciones terapéuticas, estaban basadas en una triple terapia: cuatro de ellas incluían lenalidomida + dexametasona acompañadas de un tercer fármaco (daratumumab, carfilzomib, elotuzumab o ixazomib) y una de ellas incluía bortezomib + dexametasona acompañados de daratumumab. El estudio muestra mejor resultado con la combinación DRd, así como ausencia de diferencias de la combinación DVd respecto a las combinaciones con carfilzomib, elotuzumab e ixazomib. La magnitud de la posible superioridad de DRd en términos de diferencia en SLP y relevancia clínica de los resultados es dudosa. En cualquier caso, además de las debilidades inherentes a las comparaciones indirectas, este metaanálisis en red presenta una importante limitación debido a la heterogeneidad de los períodos de seguimiento en los diversos estudios comparados.

Debe tenerse en cuenta que elotuzumab y panobinostat no se encuentran actualmente financiados y que ixazomib presenta una autorización condicionada, pendiente de la confirmación de los resultados de eficacia, por lo que carfilzomib, combinado con lenalidomida y dexametasona, podría representar el principal competidor de daratumumab en esta indicación.

Otro aspecto a tener en cuenta a la hora de seleccionar un esquema de tratamiento es el perfil de seguridad. En los ensayos con daratumumab en combinación, la citopenia constituyó el principal EA. En cambio, la trombocitopenia fue el EA más frecuente en el ensayo con bortezomib, mientras que en los tratados con DRd destaca la neutropenia, especialmente en los dos primeros ciclos de tratamiento, quizás relacionado con una mayor frecuencia en la administración de daratumumab. En términos generales, los EA observados estuvieron en línea con los ya conocidos para las combinaciones sin daratumumab (Rd y Vd), a excepción de las RRI.

La incidencia de TEAEs grado 3 ó 4 y graves fue superior en los brazos de daratumumab, aunque manejables con tratamiento de soporte y modificaciones de dosis, sin que supusiera una mayor discontinuación del tratamiento.

CONCLUSIÓN

Daratumumab en combinación con Rd mostró una reducción significativa del riesgo relativo de progresión de enfermedad o muerte respecto a Ld (HR 0,37; IC 95%: 0,27 - 0,52 con $p < 0,0001$) y una TRG del 92,9% frente al 76,4% alcanzada con Ld. Esta reducción del riesgo de progresión de enfermedad o muerte fue similar cuando daratumumab se administró asociado a Vd, frente Vd (HR 0,39; IC 95%: 0,28 - 0,53 con $p < 0,0001$). La TRG con DVd fue del 82,9% frente 63,2% con Vd. El análisis de SG es aún inmaduro. Sin embargo, dada la importante mejora de la SLP en una situación clínica en la que la media de supervivencia global es amplia, los resultados aportados se consideran relevantes para su aplicabilidad en la práctica clínica, en espera de datos más maduros de SG.

Se desconoce la eficacia de DRd en pacientes refractarios a lenalidomida. Tampoco se dispone de datos de eficacia de DVd en pacientes refractarios a bortezomib.

Los eventos adversos más frecuentes en ambos estudios fueron las reacciones asociadas a la infusión del fármaco y las citopenias (neutropenia en el grupo DRd y trombocitopenia en el grupo DVd). En términos generales, el perfil de seguridad de daratumumab combinado con Rd o Vd es aceptable y los efectos adversos manejables. Se recomienda realizar profilaxis para la prevención de la reactivación del virus herpes zóster si se va a administrar daratumumab.

No se dispone de comparaciones directas entre las combinaciones con daratumumab y combinaciones con otros fármacos recientemente aprobados como carfilzomib, elotuzumab e ixazomib.

Daratumumab en combinación con lenalidomida y dexametasona ó bortezomib y dexametasona, puede considerarse una alternativa de tratamiento en pacientes que hayan recibido al menos una línea de tratamiento previa. La evidencia de eficacia de las combinaciones de daratumumab con lenalidomida y dexametasona puede estar en línea con las combinaciones de carfilzomib aunque parece ligeramente superior a elotuzumab en la misma situación, sin que por el momento se disponga de datos que permitan afirmar diferencias clínicamente relevantes entre las mismas.

Los tripletes con bortezomib y dexametasona y la combinación de carfilzomib con dexametasona son también tratamientos que han mostrado elevada eficacia en el aumento de SLP en pacientes que han recibido al menos una línea de tratamiento previa. En ausencia de comparaciones directas o, al menos, datos más maduros de SLP y SG, dependientes en cierta medida de las opciones posteriores de tratamiento, resulta difícil concluir superioridad a largo plazo de alguna de estas opciones en la generalidad de la población. La evidencia y relevancia de los datos de las combinaciones con daratumumab está más claramente demostrada que la triple combinación con ixazomib.

En cualquier caso, la selección del tratamiento en estos pacientes debería considerar diferentes factores, entre los que se encuentran: número y tipo de líneas de tratamiento previas, la duración de la respuesta obtenida, la agresividad de la enfermedad, la situación del paciente y el riesgo de desarrollar toxicidad, teniendo en cuenta la estrategia global del tratamiento y considerando posibles líneas posteriores.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Tras la valoración de los datos económicos, se considera que la combinación de daratumumab con bortezomib y dexametasona es una opción valorable en pacientes susceptibles que hayan experimentado recaídas tras, al menos, un tratamiento previo, mientras que la combinación con lenalidomida y dexametasona sería una opción para situaciones en las que se considere el tratamiento tras una segunda recaída. En cuanto a la selección entre combinaciones basadas en daratumumab o en carfilzomib para pacientes candidatos a ambas opciones, se deben tener en cuenta criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011; 364(11):1046-60.
2. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017; 28(suppl_4):iv52-iv61.
3. Globocan 2012. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/old/burden.asp?selection_pop=62968&Textp=Europe&selection_cancer=17270&Textc=Multiple+myeloma&pYear=13&type=0&window=1&submit=%C2%A0Execute. (Último acceso junio de 2017).
4. Asociación Española contra el Cáncer. Disponible en: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/mielomamultiple/Paginas/incidencia.aspx>. (Último acceso junio de 2017).
5. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, Morgan G, Richardson PG, Crowley J, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: A multicenter international myeloma working group study. *Leukemia*. 2012; 26(5):1153.

6. Cancer Research Uk. Myeloma Survival Statistics. Disponible en: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/myeloma/survival/multiple-myeloma-survival-statistics>. (Último acceso junio 2017).
7. Ocio EM, Richardson PG, Rajkumar SV, Palumbo A, Mateos MV, Orłowski R, et al. New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the International Myeloma Working Group (IMWG). *Leukemia*. 2014; 28(3):525-42.
8. Brenner H, Gondos A, Pulte D. Expected long-term survival of patients diagnosed with multiple mieloma in 2006-2010. *Haematologica*. 2009; 94:270-5.
9. European Public Assessment Report de Darzalex® (Daratumumab). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004077/WC500207295.pdf (Último acceso junio 2017).
10. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del Cáncer en España 2017. https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_en_Esp_2017.pdf (Último acceso octubre 2017).
11. Martínez_Lopez J, Blade J, Mateos MV, Grande C, Alegre A et al. Long-term prognostic significance of response in multiple mieloma after stem cell transplantation. *Blood*. 2011; 118(3):529-34.
12. Barlogie B, Mitchell A, Van Rhee F, Epstein J, Morgan GJ, Crowley J. Curing mieloma at last: defining criteria and providing the evidence. *Blood*. 2014; 124(20):3043-51.
13. National Institute for Health and Excellence (NICE) guidelines. Myeloma: diagnosis and management. 2016. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/resources/myeloma-diagnosis-and-management-pdf-1837394042821>. (Último acceso junio 2017).
14. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Multiple Myeloma. Version 3. 2017. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf (Último acceso junio 2017).
15. Ficha Técnica de Darzalex® (Daratumumab). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004077/WC500207296.pdf (Último acceso junio de 2017).
16. Boudreault JS, Touzeau C, Moreau P. Triplet combinations in relapsed/refractory myeloma: update on recent phase 3 trials. *Expert Review of Hematology*. 2017;10(3):207-215.
17. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2007;357(21):2123-2132.
18. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, Dib M, Lafon I et al. Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM2005-04 Randomized Phase III Rial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2012;30(20):2475-82.
19. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348: 2609-17.
20. Jagannath S, Barlogie B, Berenson J et al. A phase II study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol* 2004; 127: 165-172.
21. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Kyprolis® (Carfilzomib). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-carfilzomib-Kyprolis-mieloma-multiple.pdf>. (Último acceso junio 2017).
22. Berenson J, Manges R, Badarinath S, Cartmell A et al. A phase 2 safety study of accelerated elotuzumab infusion, over less than 1 h, in combination with lenalidomide and dexamethasone, in patients with multiple myeloma. *Am J Hematol*. 2017;92:460-466.
23. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2015;373:621-31.
24. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1621-1634.
25. European Public Assessment Report de Ninlaro® (Ixazomib). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003844/WC500217623.pdf (Último acceso julio 2017).
26. European Public Assessment Report de Kyprolis® (Carfilzomib). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003790/WC500211642.pdf (Último acceso julio 2017).
27. 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;18(10):1327-1337.
28. European Public Assessment Report de Imnovid® (Pomalidomida). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002682/WC500147721.pdf.
29. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Imnovid® (Pomalidomida). Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-pomalidomida-innovid.pdf> (Último acceso julio 2017).
30. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Farydak® (Panobinostat). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-panobinostat-Farydak-mieloma-multiple.pdf> (Último acceso julio 2017).
31. van Beurden-Tan CH, Franken MG, Blommestein HM, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P. Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2017; 35(12):1312-1319.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

Comunidad Autónoma de Castilla-La Mancha

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y el Foro Español de Pacientes, han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.