



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de elotuzumab (Empliciti®) en mieloma múltiple

IPT, 28/2017. V1

Fecha de publicación: 31 de julio de 2017<sup>†</sup>

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células B caracterizada por la proliferación en la médula ósea de un clon de células plasmáticas que, generalmente, producen y secretan una paraproteína monoclonal en el suero o en la orina (1). En Europa, su incidencia anual es de aproximadamente 3-5 casos por 100.000 habitantes y tiene una mediana de edad al diagnóstico de unos 65-66 años.

En los últimos años hemos asistido a grandes avances en el tratamiento de los pacientes con MM, lo que ha resultado en una importante mejoría en su pronóstico (2, 3). Esta mejora se ha debido fundamentalmente a la introducción de fármacos como el inhibidor de proteasomas bortezomib o agentes inmunomoduladores como talidomida o lenalidomida, que fueron aprobados para el tratamiento de estos pacientes hace más de una década. Los inhibidores de proteasomas o agentes inmunomoduladores en combinación con corticoesteroides y fármacos clásicos (antraciclinas o agentes alquilantes) constituyen entre otros la base actual de la terapia de rescate en el MM en recaída. Tras la aprobación de estos tratamientos, se han desarrollado recientemente nuevos componentes de estas mismas familias terapéuticas como el carfilzomib o el ixazomib dentro de los inhibidores de proteasomas o la pomalidomida dentro de los inmunomoduladores, que han demostrado ser útiles en pacientes refractarios a la primera generación de fármacos (4). Sin embargo, el MM se sigue considerando una enfermedad incurable, fundamentalmente debido al desarrollo de resistencias y, de hecho, una vez que los pacientes han sido tratados y desarrollan resistencias a estos fármacos el pronóstico es muy desfavorable con supervivencias inferiores a un año (5).

Por eso ha sido necesaria la investigación de nuevos fármacos con nuevos mecanismos de actuación que puedan ser utilizados en estos pacientes que ya han sido expuestos a estos fármacos “convencionales” (6). En este sentido, dos grupos farmacológicos han demostrado eficacia y han sido ya aprobados: el primer fármaco en ser aprobado tras los inhibidores del proteasoma y los inmunomoduladores fue panobinostat, un inhibidor de histona deacetilasas, en combinación con bortezomib y dexametasona (7). Más recientemente la investigación farmacológica se ha centrado de forma preferente en la inmunoterapia, así que se han investigado numerosos anticuerpos monoclonales, entre los cuales, el primero en ser aprobado en la UE ha sido elotuzumab, seguido del AcMo anti-CD38 daratumumab (8).

## ELOTUZUMAB (EMPLICITI®)

Elotuzumab (previamente HuLuc63) es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 producido mediante tecnología de DNA recombinante en la línea celular de mieloma murino NS0 y que se dirige frente a la glicoproteína de superficie SLAMF7

(Signaling Lymphocytic Activation Molecule Family 7 - previamente conocida como CS1).

Elotuzumab ha sido aprobado en combinación con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes con MM que hayan recibido al menos una línea de tratamiento previa.

Elotuzumab se presenta en forma de polvo para concentrado para solución para infusión, que en España estará disponible en viales de 400 mg. Se administra tras reconstitución con agua para inyección seguido de dilución en cloruro de sodio al 0,9% o solución de glucosa al 5%. Después de la reconstitución cada ml de concentrado contiene 25 mg de elotuzumab.

Se administra en combinación con lenalidomida y dosis bajas de dexametasona hasta progresión o toxicidad inaceptable.

La administración de elotuzumab requiere de premedicación (información disponible en la ficha técnica de elotuzumab).

## Farmacología

Con respecto al mecanismo de actuación, SLAMF7 está muy sobreexpresado en células de mieloma múltiple así como en células NK, células plasmáticas normales, y otras células inmunes, incluyendo algunas subpoblaciones de células T, monocitos, células B, y células dendríticas plasmacitoides.

Elotuzumab presenta un doble mecanismo de acción. Por un lado, activa directamente a las células NK a través tanto de SLAMF7 como de los receptores Fc, potenciando de esta manera la actividad anti-mieloma in vitro. Asimismo, al unirse al SLAMF7 de la célula de mieloma, facilita su interacción con las células NK para mediar su destrucción a través de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) fundamentalmente. En modelos no clínicos, elotuzumab ha demostrado sinergismo cuando se combina con lenalidomida.

## Eficacia

La eficacia de elotuzumab en monoterapia en pacientes con MM en recaída se evaluó inicialmente en un estudio fase I que incluyó 35 pacientes. No se alcanzó la dosis máxima tolerada a 20 mg/Kg y sólo se demostraron estabilizaciones de la enfermedad en un 26% de los pacientes evaluables (9). Posteriormente, basado en los estudios preclínicos que mostraban sinergismo se evaluó la combinación de elotuzumab tanto con bortezomib + dexametasona como con lenalidomida + dexametasona. Con respecto a esta última combinación, que es la que se analiza en el presente informe, inicialmente se llevó a cabo un estudio fase Ib/II (HuLuc63-1703) para pacientes con MM en recaída. En la fase Ib, 28 pacientes recibieron elotuzumab a dosis escaladas (5, 10 y 20 mg/Kg) en combinación con la dosis estándar de lenalidomida (25 mg diarios vo x 21 días de cada ciclo de 28 días) y dexametasona (40 mg semanales). Ningún paciente experimentó toxicidad limitante de dosis y la dosis máxima tolerada fue 20 mg/Kg. Un 82% de los pacientes alcanzaron ≥ respuesta parcial (RP) con 1 paciente con respuesta completa (RC) (4%) y 8 pacientes con muy buena respuesta parcial (VGPR) (29%) (10). En la fase 2 de este mismo ensayo, 73 pacientes con MM en recaída tras 1-3 líneas de tratamiento previas, fueron aleatorizados a recibir elotuzumab a dosis de 10 mg/Kg o 20 mg/Kg en combinación con las mismas dosis antes mencionadas de lenalidomida y dexametasona. La dosis de 10 mg/Kg demostró una mayor eficacia tanto en cuanto a tasa de respuestas (92% vs 76% para 10 y 20 mg/Kg respectivamente) como en cuanto a tiempo de supervivencia libre de progresión (SLP) (32,5 y 25 meses respectivamente) (11). Esto hizo que se adoptara la dosis de 10 mg/Kg para el subsiguiente estudio aleatorizado fase III.

El estudio CA204004 es un ensayo clínico fase III abierto aleatorizado que comparó la eficacia de elotuzumab en combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona frente a

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 13 de septiembre de 2016

lenalidomida y dexametasona en pacientes con MM en recaída o refractario (12). El principal criterio de inclusión fue tener un MM en progresión tras 1-3 líneas de tratamiento previas. Se excluyeron, entre otros, los pacientes con amiloidosis cardiaca o leucemia de células plasmáticas. Del total de pacientes incluidos en el estudio, el 48% habían recibido una línea de tratamiento previa, el 35,9% habían recibido dos líneas previas, el 15,8% habían recibido tres líneas previas, y sólo el 0,3% recibió más de tres. La exposición previa a lenalidomida se permitía siempre y cuando el paciente hubiera tenido al menos una RP previa, no fuera refractario a la misma (definido como progresión bajo tratamiento o en los 9 meses posteriores a la última dosis), no hubiera recibido más de 9 ciclos, y no hubiera discontinuado este fármaco debido a efectos adversos grado 3 o superior relacionados. El 69,7% de los pacientes había recibido bortezomib con anterioridad y el 48% había recibido talidomida. Sólo el 5,7% de los pacientes había recibido lenalidomida previamente. El 35% de los pacientes eran refractarios a su última línea previa. Además, el 41% de los pacientes del ensayo tenían anomalías citogenéticas de alto riesgo: 32% del (17p) en al menos un 60% de las células, y 9% t(4; 14).

Un total de 646 pacientes fueron aleatorizados a ambas ramas de tratamiento. Se administraron ciclos de 28 días de duración hasta progresión de la enfermedad. Las dosis administradas de cada fármaco fueron:

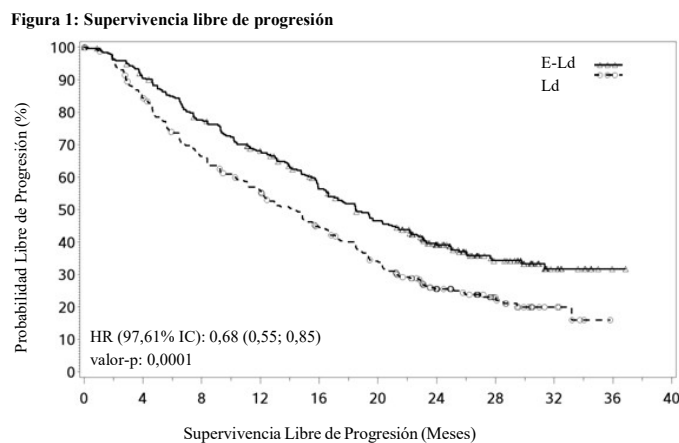
- Lenalidomida: 25 mg vo días 1-21
- Dexametasona: 40 mg vo semanales. En los pacientes aleatorizados a la rama con elotuzumab, la dosis de dexametasona en las semanas con elotuzumab fue de 8 mg iv + 28 mg vo.
- Elotuzumab 10 mg/Kg iv días 1, 8, 15 y 22 durante los ciclos 1 y 2; seguido de días 1 y 15 a partir del ciclo 3.

Además, todos los pacientes recibieron una premedicación como profilaxis de las reacciones a la infusión como se ha expuesto en el apartado correspondiente.

Las variables principales del estudio fueron la SLP y la tasa de respuestas globales (ORR). Como variables secundarias, se incluyó la supervivencia global (SG), y las tasas de SG tras 1, 2 y 3 años de tratamiento. Como variables exploratorias, se estudiaron entre otras variables de calidad de vida (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 y BPI-SF). Los resultados de SLP provienen de un análisis intermedio preespecificado, en el cual se alcanzó la significación estadística prevista en el plan de análisis estadístico (mínimo 326 eventos y un  $\alpha \leq 0,045$ ).

La mediana de SLP en el grupo de elotuzumab fue de 19,4 meses (IC95%, 16,6-22,2) frente a 14,9 meses (IC95%, 12,1-17,2) para el grupo control, lo que supone una diferencia de 4,5 meses y un *hazard ratio* de 0,70 (IC95%, 0,57-0,85), indicando una reducción relativa del 30% en el riesgo de progresión de la enfermedad o la muerte (figura 1). Este resultado es similar tanto en pacientes con 1 línea previa de tratamiento (diferencia de 4 meses y HR=0,71; IC95% (0,54-0,94)) como en los que habían recibido 2-3 líneas previas (4,5 meses y HR=0,65; IC95% (0,50-0,85)). La tasa de supervivencia libre de progresión a 1 año en el grupo elotuzumab fue del 68% (IC95%, 63-73) frente a 56% (IC95%, 50-61) en el grupo control; las tasas a 2 años fueron del 41% (IC95%, 35-47) y 27% (IC95%, 22-33) y a los 3 años fueron de 26% (IC 95% 20-31) vs 18% (IC95% 13-2) respectivamente.

**Figura 1: Supervivencia libre de progresión de los pacientes tratados con elotuzumab, lenalidomida y dexametasona vs lenalidomida y dexametasona en el ensayo clínico CA204004**



Número de sujetos en riesgo	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36
E-Ld	321	282	240	206	164	133	87	43	12	1
Ld	325	262	204	168	130	97	53	24	7	

Las curvas de Kaplan- Meier para SLP se separan hacia el segundo mes y se muestran separadas de manera constante a lo largo de todo el estudio. Este beneficio en la SLP para el grupo elotuzumab se mantuvo en los distintos subgrupos analizados, incluidos los pacientes  $\geq 65$  años, los refractarios a la última línea, aquellos con un *International Staging System* (ISS) III, con exposición previa a bortezomib, inmunomoduladores o trasplante autólogo, pacientes con del (17p) o t(4;14) y aclaramiento de creatinina inferior a 60 ml/min (tabla 1).

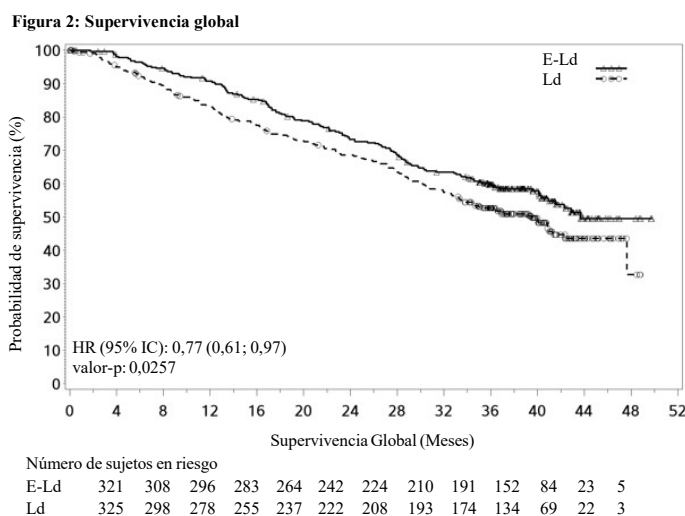
**Tabla 1: Análisis por subgrupos de la SLP en el ensayo CA204004**

Descripción del subgrupo	E-Ld N = 321	Ld N = 325	HR [95% IC]
	Mediana de la SLP en meses [95% IC]	Mediana de la SLP en meses [95% IC]	
<b>Edad</b>			
< 65 años	19,4 [15,9; 23,1]	15,7 [11,2; 18,5]	0,74 [0,55; 1,00]
$\geq 65$ años	18,5 [15,7; 22,2]	12,9 [10,9; 14,9]	0,64 [0,50; 0,82]
<b>Factores de riesgo</b>			
Alto riesgo	14,8 [9,1; 19,6]	7,2 [5,6; 11,2]	0,63 [0,41; 0,95]
Riesgo estándar	19,4 [16,5; 22,7]	16,4 [13,9; 18,5]	0,75 [0,59; 0,94]
<b>Categoría citogenética</b>			
Presencia de del17p	19,6 [15,8; NE]	14,9 [10,6; 17,5]	0,65 [0,45; 0,93]
Ausencia de del17p	18,5 [15,8; 22,1]	13,9 [11,1; 16,4]	0,68 [0,54; 0,86]
Presencia de t(4;14)	15,8 [8,4; 18,4]	5,5 [3,1; 10,3]	0,55 [0,32; 0,98]
Ausencia de t(4;14)	19,6 [17,0; 23,0]	14,9 [12,4; 17,1]	0,68 [0,55; 0,84]
<b>Estadio ISS</b>			
I	22,2 [17,8; 31,3]	16,4 [14,5; 18,6]	0,61 [0,45; 0,83]
II	15,9 [9,5; 23,1]	12,9 [11,1; 18,5]	0,83 [0,60; 1,16]
III	14,0 [9,3; 17,3]	7,4 [5,6; 11,7]	0,70 [0,48; 1,04]
<b>Terapias previas</b>			
Líneas de Terapias previas = 1	18,5 [15,8; 20,7]	14,5 [10,9; 17,5]	0,71 [0,54; 0,94]
Líneas de Terapias previas = 2 o 3	18,5 [15,9; 23,9]	14,0 [11,1; 15,7]	0,65 [0,50; 0,85]
Exposición previa a talidomida	18,4 [14,1; 23,1]	12,3 [9,3; 14,9]	0,61 [0,46; 0,80]
Sin exposición previa a inmunomoduladores	18,9 [15,8; 22,2]	17,5 [13,0; 20,0]	0,78 [0,59; 1,04]
Exposición previa a bortezomib	17,8 [15,8; 20,3]	12,3 [10,2; 14,9]	0,67 [0,53; 0,84]
Sin exposición previa a bortezomib	21,4 [16,6; NE]	17,5 [13,1; 21,3]	0,70 [0,48; 1,00]
<b>Respuesta a la terapia</b>			
Recurrentes	19,4 [16,6; 22,2]	16,6 [13,0; 18,9]	0,75 [0,59; 0,96]
Refractarios	16,6 [14,5; 23,3]	10,4 [6,6; 13,3]	0,55 [0,40; 0,76]
<b>Función renal</b>			
Valor basal de CrCl < 60 ml/min	18,5 [14,8; 23,3]	11,7 [7,5; 17,4]	0,56 [0,39; 0,80]
Valor basal de CrCl $\geq 60$ ml/min	18,5 [15,9; 22,2]	14,9 [12,1; 16,7]	0,72 [0,57; 0,90]

Con respecto al segundo objetivo primario, la tasa de respuesta global fue de 79% (IC95%, 74-83) en el grupo de pacientes que recibió elotuzumab y de 66% (IC95%, 60-71) en el grupo control (*odds ratio* para el grupo elotuzumab frente al grupo control, 1,9; IC95%, 1,4-2,8). En la valoración de respuesta efectuada por un comité independiente, había un menor número de respuestas completas en el grupo elotuzumab en comparación con el grupo control (4,4% vs 7,4%). Sin embargo, la tasa de VGPR o mejor fue favorable al grupo de elotuzumab (33% vs 28%). La mediana de tiempo hasta la mejor respuesta fue idéntica en ambos grupos de tratamiento: 2,8 meses. El hecho de alcanzar una respuesta parcial o mejor se asoció a una mejor supervivencia libre de progresión respecto a aquellos pacientes con una respuesta menor o enfermedad estable. Las respuestas fueron más duraderas en el grupo de elotuzumab (21 meses; IC95%, 18-27) que en el grupo control (17 meses; IC95%, 15-19).

La mediana de SG del grupo de pacientes que recibían elotuzumab fue de 43,7 meses (IC95% 40,34-NA) frente a los 39,6 meses (IC95% 33,25-NA) del grupo control, que se corresponde con un beneficio de 4,1 meses, y un HR de 0,77 (IC95% 0,61-0,97) (13) (figura 2). No obstante, este análisis es un análisis intermedio que de acuerdo a los criterios especificados en el plan de análisis estadístico no alcanzó el límite de significación (fijado en un  $\alpha$  de 0,0109). El análisis final de la SG está previsto para 2019.

**Figura 2: Supervivencia global de los pacientes tratados con elotuzumab, lenalidomida y dexametasona vs lenalidomida y dexametasona en el ensayo clínico CA204004**



Las tasas a 1, 2 y 3 años de supervivencia global asociadas al tratamiento con elotuzumab en combinación con lenalidomida y dexametasona fueron del 91%, 73%, y 60% respectivamente, comparadas con 83%, 69%, y 53% respectivamente, observadas con el tratamiento con lenalidomida y dexametasona.

En el análisis preespecificado de la SG en función de las líneas de tratamiento previas, en pacientes que habían recibido 1 línea previa de tratamiento, el beneficio en supervivencia presenta un HR =0,92 (IC95% 0,66-1,29), con una diferencia entre medianas de 1,9 meses. En los que habían recibido 2 líneas previas, obtuvo un HR =0,73 (IC95% 0,49-1,10) y un aumento de 0,9 meses. En los que habían recibido 3 líneas previas, el beneficio mostró un HR=0,56 (IC95% 0,34-0,92), con 16,9 meses de aumento.

No se observaron cambios significativos en las variables exploratorias de calidad de vida.

## Seguridad

Un total de 635 pacientes fueron tratados en el ensayo CA204004. La duración media del tratamiento fue de 17 meses en el grupo de elotuzumab y 12 meses en el grupo control. La tasa de discontinuación del tratamiento fue de 65% y 79% respectivamente, siendo la causa más frecuente la progresión de la enfermedad en ambos grupos. Se notificó una incidencia del 65% y del 57% de efectos adversos graves en el grupo de elotuzumab y el grupo control respectivamente. En el grupo de elotuzumab, el 34% de los pacientes tuvieron neutropenia grado 3/4, en comparación con el 44% para el grupo control. La incidencia de linfopenia grados 3/4 fue del 77% y el 49%, respectivamente. No hubo diferencias en la incidencia de alteraciones cardíacas o renales grados 3/4.

La incidencia proporcional de infecciones fue superior en el grupo de elotuzumab (81%) respecto al grupo control (74%), aunque ésta se igualó cuando se tuvo en cuenta el tiempo de exposición al fármaco (tasa de incidencia: 197 eventos por 100 pacientes y año). La tasa de incidencia de infección por herpes zoster fue superior en el grupo de elotuzumab (4,1 vs 2,2 eventos por 100 pacientes-año). Aparte del herpes zoster, no se detectó ningún otro aumento relevante en la incidencia de otro tipo de infecciones oportunistas.

Un 2% de pacientes murió en cada rama debido a efectos adversos. En el grupo de elotuzumab 2 pacientes murieron por infecciones, 1 por embolia pulmonar, 1 por cáncer gastro-intestinal y 1 por síndrome mielodisplásico. En el grupo control 5 pacientes murieron por infecciones y 1 por una embolia pulmonar.

Se notificaron reacciones a la infusión en 33 pacientes (10%) que recibieron elotuzumab. Estas fueron grado 1 o 2 en 29 pacientes; grado 3 en 4 pacientes y ningún paciente tuvo una reacción de grados 4 o 5. La mayoría de estas reacciones a la infusión (70%) se produjeron con la primera dosis de tratamiento. La infusión de elotuzumab se interrumpió en 15 pacientes (5%) durante una media de 25 minutos (rango 5 a 70, con 18 interrupciones). Todas las reacciones a la infusión se resolvieron y permitieron continuar el tratamiento excepto en 2 pacientes (1%) que interrumpieron el tratamiento debido las mismas.

Un 6,9% de los pacientes desarrolló segundas neoplasias malignas primarias en el grupo elotuzumab frente al 4,1% en el grupo control. Las segundas neoplasias malignas primarias están asociadas a la exposición a lenalidomida, lo cual se hace extensivo a pacientes tratados con elotuzumab en combinación con lenalidomida y dexametasona.

Con respecto a los datos de calidad de vida, no hubo cambios significativos respecto al estado basal en la intensidad del dolor ( $p=0,87$ ) ni en la interferencia del dolor ( $p=0,81$ ) entre el grupo de elotuzumab y el grupo control. Según el cuestionario EORTC QLQ-C30, el dolor y la fatiga fueron los síntomas con los valores basales más altos reportados por los pacientes. No hubo ningún deterioro significativo en la calidad de vida relacionada con la salud con la adición de elotuzumab a la combinación de lenalidomida y dexametasona; los cambios medios respecto a la línea basal fueron similares para ambos grupos, y los pacientes que recibieron elotuzumab mantuvieron, en general, la calidad de vida.

No se requiere ajuste de dosis de elotuzumab en pacientes con insuficiencia renal leve (CrCl = 60-89 ml/min), moderada (CrCl = 30-59 ml/min), grave (CrCl <30 ml/min) o enfermedad renal en etapa terminal que requiere diálisis.

## DISCUSIÓN

En años recientes varios estudios aleatorizados han demostrado que la adición de un tercer fármaco al estándar de lenalidomida y dexametasona supone una mejora en la eficacia de dicha combinación. Este ha sido el caso del inhibidor de proteasoma carfilzomib (14) y el anticuerpo monoclonal elotuzumab, fármaco al que se refiere el presente informe de posicionamiento terapéutico. Esta situación ha originado un debate sobre si la combinación de lenalidomida y dexametasona debe seguir siendo considerada un estándar en esta situación, dado que ha sido superada por las triplas mencionadas previamente.

El estudio fase III analizado demuestra que la adición de elotuzumab mejora la eficacia de lenalidomida y dexametasona, con respecto a los dos objetivos primarios del estudio: la supervivencia libre de progresión (19,4 vs 14,9 meses) y la tasa de respuestas globales (79% vs 66%). El hecho de tratarse de un ensayo abierto podría ser una limitación, aunque la existencia de un comité independiente de evaluación, ciego contribuye a minimizar este potencial sesgo.

Esta ventaja en la SLP parece suficientemente uniforme en todos los subgrupos de interés, incluyendo los pacientes mayores, los expuestos previamente a inhibidores del proteasoma, IMiDs o trasplante o los que tienen insuficiencia renal moderada. También en pacientes considerados de mal pronóstico como son aquellos con citogenética de alto riesgo o ISS-III, que son considerados como una población con especial necesidad de nuevos tratamientos efectivos.

Debido a los criterios de inclusión del ensayo, no se dispone de información acerca de la eficacia de esta combinación en algún paciente con enfermedad previamente más tratada, como son aquellos pacientes tras una 3ª línea de tratamiento o aquellos previamente refractarios a lenalidomida.

Estos resultados positivos en el retraso en la progresión del mieloma, podrían traducirse en una mayor supervivencia para aquellos pacientes tratados con la triple terapia, si bien el beneficio podría aumentar en tanto más líneas previas de tratamiento hayan recibido. El análisis de estos subgrupos (1, 2 o más de 2 líneas previas) fue preespecificado, si bien la interacción es dudosa. En cuanto a la plausibilidad biológica, el menor beneficio en supervivencia en los pacientes con menor número de líneas previas, podría deberse a mayores opciones de tratamientos disponibles post-progresión. Además, debido a la mayor expectativa de vida para los pacientes con menos líneas previas de tratamiento, esa relativa ausencia de beneficio en SG en aquellos con solo una línea previa, podría estar también asociada a un menor seguimiento de los pacientes, sobre todo teniendo en cuenta que el análisis final no estará disponible hasta 2019. En relación a la interacción, ésta es dudosa y en cuanto a la consistencia, a falta de otros estudios de eficacia que aporten datos de análisis por subgrupos, no se puede confirmar. En definitiva, la aplicabilidad de este análisis de subgrupos podría considerarse dudosa.

Como se ha mencionado en la introducción, el MM se sigue considerando una enfermedad incurable y las alternativas terapéuticas son limitadas y en la actualidad, se basan fundamentalmente en la utilización de diferentes generaciones de inhibidores del proteasoma y de fármacos inmunomoduladores. Elotuzumab se basa en un mecanismo de acción diferente a los fármacos mencionados con indicación en primera línea en la actualidad. Presenta ambos mecanismos, ya que su diana está expresada tanto en las células NK (siendo activadas por su interacción), como en las células plasmáticas (lo que las hace especialmente sensibles a la actuación del sistema inmune).

En cuanto al perfil de seguridad, la adición de elotuzumab a lenalidomida y dexametasona, supuso un incremento en el

porcentaje de efectos adversos graves (65% vs 57%), si bien este aumento no parece traducirse en una tolerabilidad preocupante.

Con respecto a su posicionamiento frente a otras alternativas terapéuticas disponibles para una población de pacientes similar, estas se pueden diferenciar en 2 grupos: unas basadas fundamentalmente en inhibidores del proteasoma sin fármacos inmunomoduladores como bortezomib + dexametasona, carfilzomib + dexametasona o bortezomib + dexametasona + panobinostat (aunque este último tiene una indicación ligeramente diferente al ser pacientes que han recibido al menos dos líneas de tratamiento previas); la segunda opción es la combinación de un inhibidor del proteasoma con un fármaco inmunomodulador como es el esquema carfilzomib + lenalidomida + dexametasona o el de bortezomib + talidomida + dexametasona.

Respecto a la combinación de carfilzomib, lenalidomida y dexametasona, en el ensayo clínico fase III abierto (estudio ASPIRE), la administración de carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona (CLd) en pacientes con MM en recaída que han recibido al menos un tratamiento previo, ha mostrado prolongar la SLP en 8,7 meses respecto a la combinación de lenalidomida con dexametasona (Ld) (CLd: mediana de 26,3 meses vs 17,6 meses en el grupo con Ld (HR 0,69; IC95%: 0,57-0,83), un régimen de tratamiento estándar tras recaída (15). Si bien, la forma de las curvas podría sugerir que la diferencia de medianas no es el mejor indicador del beneficio real en SLP del brazo CLd respecto al brazo Ld. Las tasas de supervivencia global a 24 meses fueron 73,3% y 65% en los grupos tratados con CLd o Ld respectivamente (HR 0,79; IC95%: 0,63-0,99) (15). Los pacientes reclutados en este estudio se caracterizaban por representar a una población de 64 años, (rango de 31-91 años), con un 56% de varones y un estado funcional ECOG de 1 en el 48%. La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 3 años, con una mediana desde la última recaída de 2 meses. Aproximadamente un 12,1% de los pacientes fue considerado de alto riesgo (subtipos genéticos t(4;14), t(14;16), o delección de 17p en  $\geq 60\%$  de las células plasmáticas). Los sujetos habían recibido de 1 a 3 líneas de tratamiento previas (mediana de 2), que incluían tratamiento previo con bortezomib (66%), talidomida (44%) y lenalidomida (20%). Un 56% había recibido trasplante previo. El 30% era refractario al último tratamiento.

En el estudio del elotuzumab, un 35% era refractario al último tratamiento recibido. La mediana de tratamientos previos fue de 2, incluyendo el trasplante en el 55%. El 41% de los pacientes fue considerado de alto riesgo (subtipos genéticos t(4;14), t(14;16), o delección de 17p en  $\geq 60\%$  de las células plasmáticas).

En ambos estudios, que comparan elotuzumab o carfilzomib con un control común (lenalidomida más dexametasona), la distribución de pacientes fue bastante similar en cuanto a rango de edad, estadio de la enfermedad al inicio del estudio y características de la enfermedad. El número de líneas previas de tratamiento recibidas, es también muy parecido, a excepción del porcentaje de pacientes que han recibido 3 líneas previas (el 15,8% en el estudio con elotuzumab y el 24% en el estudio con carfilzomib). Cabe destacar que en el estudio con carfilzomib se excluye a los pacientes que han progresado durante los 3 primeros meses de tratamiento con lenalidomida y, si esta fue la línea más reciente, se excluyó a los que habían progresado a cualquier tiempo. Se permitió un 7,2% de pacientes refractarios a lenalidomida. En el estudio con elotuzumab se excluyó a los refractarios a lenalidomida, permitiendo la inclusión sólo de aquellos que habían progresado tras 9 meses de la última dosis. Existe también diferencia en los pacientes que habían recibido lenalidomida previamente (el 19,8% en el estudio con carfilzomib vs el 5,7% en el estudio con elotuzumab).

Los resultados comparados de manera indirecta en términos de SLP y atendiendo al HR, no sugieren diferencias sustanciales en el beneficio entre uno y otro triplete (carfilzomib HR 0,69 y elotuzumab HR 0,70). En el caso del carfilzomib un 55% de los pacientes estaba libre de progresión a los 24 meses, mientras que para elotuzumab este porcentaje es del 41%, manteniendo prácticamente la misma relación a los 36 meses (36,7% vs 26%). No obstante, las medidas a intervalos temporales fijos conllevan sesgos implícitos que, añadidos a los problemas de una comparación indirecta no ajustada y al distinto comportamiento del grupo control en ambos estudios, impiden llegar a conclusiones definitivas. La terapia con carfilzomib muestra una ORR del 87% y elotuzumab, del 78,5%. En la evaluación de la profundidad de la respuesta, se observa una tasa de sCR+CR+VGPR del 70% con carfilzomib y del 33% con elotuzumab. Queda por dilucidar si la presencia de elotuzumab en sangre podría haber interferido significativamente con la determinación de inmunoglobulina G al valorar la tasa de respuesta. Las tasas de SG a los 2 y 3 años son similares.

Dentro de las opciones disponibles en pacientes que hayan recibido al menos una línea de tratamiento, parece pues razonable evaluar el posicionamiento de elotuzumab y carfilzomib. Así y con las necesarias cautelas de este tipo de comparaciones indirectas, los datos en términos de SLP y SG no parecen indicar grandes diferencias entre carfilzomib y elotuzumab, si bien es dudoso que elotuzumab llegue a ser similar a carfilzomib en TRG y profundidad de la respuesta.

Las demás opciones terapéuticas o bien se reservarían para líneas posteriores o serían de elección en aquellos pacientes en los que el uso de lenalidomida no estuviese indicado.

En relación a la combinación de bortezomib con talidomida y dexametasona, en el estudio MMVAR/IFM 2005-04 se administró bortezomib con talidomida y dexametasona (VTD) en pacientes con recaída o progresión, alcanzando una SLP de 19,5 meses (16). Por otro lado, en el estudio fase II NCT00378209 (17), 64 pacientes con MM refractarios o en recaída fueron tratados con bortezomib más lenalidomida y dexametasona, logrando una SLP de 9,5 meses. Por último, un análisis retrospectivo comparando bortezomib más dexametasona como tratamiento de segunda línea versus bortezomib en tres ensayos clínicos (PP-2045, APEX y DOXIL-PP-3001) comunicó una SLP de 11,9 meses (18).

En los pacientes que han recibido inhibidores del proteasoma sin fármacos inmunomoduladores, si han recibido previamente esquemas basados en bortezomib, aunque el retratamiento sería una opción, quizá sea más adecuada la utilización de una combinación basada en un inmunomodulador, fundamentalmente si la eficacia no ha sido excesivamente buena o si ha presentado efectos adversos.

Respecto a otras alternativas aprobadas para el tratamiento del MM en recaída es necesario mencionar pomalidomida, pero se trata de pacientes más avanzados, con tres o más líneas de tratamiento y refractariedad a lenalidomida (19, 20).

Por tanto, la elección entre las distintas opciones dependería, posiblemente del tipo de tratamiento que ha recibido el paciente en las líneas precedentes y su sensibilidad y toxicidad al mismo. La combinación de elotuzumab + lenalidomida y dexametasona podría ser apropiada para aquellos pacientes que ya hayan sido expuestos a un tratamiento previo y en los que se pretenda utilizar un fármaco con un mecanismo de acción diferente a los ya administrados.

## CONCLUSIÓN

La triple terapia de elotuzumab , lenalidomida y dexametasona en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo, ha mostrado un beneficio

clínicamente relevante. Elotuzumab añade al tratamiento con lenalidomida y dexametasona más efectos adversos graves (9%), linfopenia grado 3-4 (un 28% más) y reacciones infusionales leves-moderadas (10%), entre otros.

No se conoce su eficacia en pacientes refractarios a lenalidomida (progresión bajo tratamiento o en los 9 meses posteriores a la última dosis), ni en los que, habiéndola recibido, no han obtenido al menos respuesta parcial. Tampoco disponemos de datos en pacientes que han recibido más de 9 ciclos de dicho fármaco. No se recomienda su uso en pacientes que han sufrido previamente toxicidad de grado 3 o superior con lenalidomida.

La elección entre este tratamiento y otros tratamientos aprobados para una indicación similar, deberá tener en cuenta las características individuales del paciente, especialmente el tipo de recaída y la duración de la respuesta y los tratamientos previos recibidos, fundamentalmente en cuanto a su efectividad y toxicidad previas.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Empliciti® (elotuzumab).*

## REFERENCIAS

1. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2011;364(11):1046-60.
2. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia.* 2014;28(5):1122-8.
3. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood.* 2008;111(5):2516-20.
4. Ocio EM, Mateos MV, San-Miguel JF. Novel agents derived from the currently approved treatments for MM: novel proteasome inhibitors and novel IMiDs. *Expert Opin Investig Drugs.* 2012;21(8):1075-87.
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. 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.
7. San Miguel JF, Hungria VTM, Yoon S-S, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma who received prior bortezomib and IMiDs: A predefined subgroup analysis of PANORAMA 1. *ASCO Meeting Abstracts.* 2015;33(15\_suppl):8526.
8. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2015;373(13):1207-19.

9. Zonder JA, Mohrbacher AF, Singhal S, van Rhee F, Bensinger WI, Ding H, et al. A phase 1, multicenter, open-label, dose escalation study of elotuzumab in patients with advanced multiple myeloma. *Blood*. 2012;120(3):552-9.
10. Lonial S, Vij R, Harousseau JL, Facon T, Moreau P, Mazumder A, et al. Elotuzumab in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2012;30(16):1953-9.
11. Richardson PG, Jagannath S, Moreau P, Jakubowiak AJ, Raab MS, Facon T, et al. Elotuzumab in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: final phase 2 results from the randomised, open-label, phase 1b-2 dose-escalation study. *The Lancet Haematology*. 2015;2(12):e516-27.
12. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373(7):621-31.
13. Dimopoulos MA, Lonial S, White D, Moreau P, Palumbo A, San Miguel J, et al. Eloquent-2 Update: A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Elotuzumab in Combination with Lenalidomide/Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - 3-Year Safety and Efficacy Follow-up. *Blood*. 2015;126(23):28-.
14. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Spicka I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372(2):142-52.
15. Informe Público de Evaluación para carfilzomib (Kyprolis). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003790/WC500197694.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003790/WC500197694.pdf) (acceso junio 2015).
16. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, Dib M 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/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 10;30(20):2475-82. doi: 10.1200/JCO.2011.37.4918. Epub 2012 May 14.
17. Paul G. Richardson , Wanling Xie , Sundar Jagannath , et al. A phase 2 trial of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed/refractory myeloma. *Blood* 2014;123:1461-9.
18. Dimopoulos MA, Orlowski RZ, Facon T, Sonneveld P, et al. Retrospective matched-pairs analysis of bortezomib plus dexamethasone versus bortezomib monotherapy in relapsed multiple myeloma. *Haematologica*. 2015 Jan; 100(1):100-6. doi: 10.3324/haematol.2014.112037. Epub 2014 Sep 26.
19. Informe Público de Evaluación para pomalidomida (Imnovid®). [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002682/WC500147721.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002682/WC500147721.pdf)
20. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Pomalidomida (Imnovid®). PT/V1/01022015. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-pomalidomida-imnovid.pdf>.

## GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Comunidad Autónoma de Andalucía**

**Enrique María Ocio San Miguel**

Hospital Universitario de Salamanca

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