

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de ixazomib (Ninlaro®) en mieloma múltiple

IPT, 54/2018. V1

Fecha de publicación: 5 de noviembre de 2018<sup>†</sup>

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células B caracterizada por la proliferación clonal en la médula ósea de células plasmáticas que, generalmente, producen y secretan una paraproteína monoclonal que puede ser detectada en el suero o en la orina (1). Su incidencia anual es de aproximadamente 3-5 casos por 100.000 habitantes y tiene una mediana de edad de aparición de en torno a los 66 años. El pronóstico de estos pacientes depende de una gran variedad de factores, como la edad y el estadio de la enfermedad al diagnóstico.

Tradicionalmente, el tratamiento del MM ha sido la combinación de melfalán y prednisona, a los que se unirían la ciclofosfamida, vincristina, adriamicina, cisplatino y etoposido. Sin embargo, 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 (IP) bortezomib o agentes inmunomoduladores (IMiD) como talidomida o lenalidomida, que fueron aprobados para el tratamiento de estos pacientes hace más de una década. Tras la aprobación de estos tratamientos, se han desarrollado recientemente nuevos componentes de estas mismas familias terapéuticas como carfilzomib dentro de los IP o la pomalidomida dentro de los IMiD, que han demostrado ser útiles en pacientes refractarios a la primera generación de fármacos (4). Además, se han ido desarrollando fármacos de otros grupos farmacoterapéuticos como panobinostat y anticuerpos monoclonales como daratumumab o elotuzumab con mecanismos de acción diferentes a los anteriores.

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 este motivo, es necesaria la investigación de nuevos fármacos que puedan ser utilizados en estos pacientes que ya han sido expuestos a los fármacos convencionales (6).

### IXAZOMIB (NINLARO®)

Ixazomib, en combinación con lenalidomida y dexametasona (LenDex), está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con MM que hayan recibido al menos una terapia previa (7,8).

Ixazomib se ha autorizado con una aprobación condicional por lo que se espera obtener más resultados sobre la eficacia y seguridad de este medicamento. Ixazomib fue designado medicamento huérfano para el tratamiento del MM.

Se dispone de cápsulas duras de ixazomib de 2,3 mg, 3 mg y 4 mg.

La dosis inicial recomendada es de 4 mg de ixazomib una vez al día por vía oral, en los días 1,8 y 15 en ciclos repetidos de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg por vía oral una vez

al día, en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días. La dosis recomendada de lenalidomida es de 25 mg por vía oral una vez al día desde el día 1 al día 21 del ciclo de 28 días.

Durante el tratamiento con ixazomib en combinación con LenDex se deberá considerar la necesidad de iniciar profilaxis tromboembólica y frente al virus herpes zoster.

La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio. El tratamiento debe interrumpirse si existe evidencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

### Farmacología

Ixazomib es un IP oral que se une de forma selectiva y reversible a la subunidad beta 5 del proteasoma 20S con actividad análoga a quimotripsina. Al inhibir el proteasoma, ixazomib reduce la capacidad de descomposición de proteínas dentro de la célula tumoral, afectando a múltiples cascadas de señalización intracelulares y originando finalmente la muerte de la célula tumoral.

Ixazomib ha demostrado poseer actividad antitumoral *in vitro* frente a diversos tipos de células tumorales, incluyendo células de pacientes con MM en recaída tras el tratamiento con bortezomib, lenalidomida y dexametasona. *In vitro*, se ha observado un efecto sinérgico al utilizar la combinación de ixazomib con lenalidomida. *In vivo*, ixazomib ha demostrado su capacidad antitumoral en diferentes modelos de MM.

### Eficacia

La evidencia de la eficacia de ixazomib en combinación con LenDex en el tratamiento del MM en pacientes que hayan recibido al menos una terapia previa deriva del ensayo pivotal fase 3 C16010 (TOURMALINE-MM1) (8,9).

El estudio TOURMALINE-MM1 fue un ensayo clínico de superioridad, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, que comparó ixazomib en combinación con LenDex frente a LenDex y placebo, en pacientes con MM en recaída y/o refractario (MMRR) que habían recibido al menos una línea de tratamiento.

Se incluyeron pacientes mayores de edad, con MM definido por niveles de proteína-M en suero  $\geq 1$  g/dL o en orina  $\geq 200$ mg/24h o niveles de cadenas ligeras libres en suero  $\geq 100$  mg/dL, ECOG 0-2, recuento absoluto de neutrófilos  $\geq 1000$ /mm<sup>3</sup>, plaquetas  $\geq 75000$ /mm<sup>3</sup>, aclaramiento de creatinina (CICr)  $>30$  ml/min, bilirrubina total  $\leq 1,5$  veces el límite superior de normalidad (LSN), valores de ALT y AST  $\leq 3$  LSN. Los pacientes debían haber recibido de 1 a 3 líneas de tratamiento previas incluyendo: recaída sin refractariedad a IP o lenalidomida, refractariedad primaria a todas las líneas de tratamientos previos y pacientes en los que apareció recaída al menos a 1 tratamiento. La refractariedad se definió como la progresión durante el tratamiento o en los siguientes 60 días desde la última dosis de fármaco administrado. La progresión después de 60 días desde la última dosis de fármaco administrado se consideró recaída. Los pacientes con trasplante alogénico previo no debían haber tenido enfermedad del injerto contra huésped activa. Se permitió el uso de anticoagulantes como profilaxis.

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes refractarios a lenalidomida o IP en cualquier línea de tratamiento, los pacientes sometidos a cirugía mayor, radioterapia, con infección que requiera antibióticos o con infección grave 14 días antes de entrar al estudio, infección activa por hepatitis B, C o VIH, diagnóstico o tratamiento de otra neoplasia en los 2 años previos al estudio, comorbilidad o enfermedad concomitante grave que de acuerdo con el investigador no fuera apropiado para entrar en el estudio, macroglobulinemia de Waldenström, síndrome de POEMS, leucemia de células plasmáticas, amiloidosis primaria y síndrome mielodisplásico, enfermedad cardiovascular no controlada en la actualidad o infarto de miocardio en los seis meses previos a la aleatorización.

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 5 de abril de 2017.

En el estudio los pacientes se aleatorizaron (1:1) a recibir ixazomib en combinación con LenDex o placebo en combinación con LenDex en ciclos de 28 días hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La pauta posológica utilizada fue ixazomib 4 mg o placebo días 1,8 y 15, lenalidomida 25 mg diario durante los días 1 a 21 y dexametosona 40 mg los días 1,8, 15 y 22 en ciclos de 28 días. Lenalidomida se ajustó según función renal en pacientes con aclaramiento de creatinina  $\leq 60$  ml/min. Se permitieron modificaciones de dosis de uno o varios de los medicamentos por motivos de seguridad así como el uso de factores estimulantes de colonias, agentes estimulantes de la eritropoyesis, digoxina y bisfosfonatos.

La variable principal evaluada en la población por intención de tratar (ITT) fue la supervivencia libre de progresión (SLP), definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa de acuerdo a los criterios del International Myeloma Working Group (IMWG) del 2011. Entre las variables secundarias se encontraron la supervivencia global (SG), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa, la tasa de respuesta global (TRG), definida como la tasa de respuestas parciales o mejores que se consiguen en la población por ITT, [tasa de remisión completa (RC), tasa de respuesta parcial (RP), tasa de muy buena respuesta parcial (MBRP)], tiempo hasta la respuesta, duración de la respuesta objetiva (DRO), definida como la medida del tiempo desde la primera respuesta documentada hasta la primera progresión documentada, y tiempo hasta la progresión, definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la documentación de la progresión de la enfermedad y la SLP y SG en los pacientes de alto riesgo citogenético definidos como aquellos con delección del cromosoma 17 o translocaciones t(4;14), t(14;16). La calidad de vida relacionada con la salud se determinó mediante el uso del cuestionario EORTC QLQ-C30 y MY-20.

Los pacientes fueron estratificados en función de las líneas previas recibidas (1 vs. 2-3) si habían recibido tratamiento previo con un IP o no y si el estadio de la enfermedad, según el índice pronóstico internacional (ISS) fue de I-II o III.

En total se aleatorizaron 722 pacientes, 360 en el brazo de ixazomib y 362 en el brazo control, de los que finalmente 358 recibieron tratamiento con ixazomib + LenDex y 360 tratamiento con placebo + LenDex. Las características basales de los pacientes eran comparables en los dos brazos. La mediana de edad fue de 66 años [30-91] teniendo el 52% de pacientes una edad superior a 65 años. El 57% fueron varones siendo el 85% de raza blanca. Las tasas de puntuación ECOG 0, 1 y 2 fueron 48%, 44% y 6% respectivamente (1% sin datos), presentando el 88% un estadio ISS I-II al inicio del estudio. El ClCr en el 75% de los pacientes fue  $>60$  ml/min. El 57% de los pacientes había recibido un trasplante de progenitores hematopoyéticos. El 61% de los pacientes había recibido una sola línea previa de tratamiento. El 77% de los pacientes presentaron recaída a al menos una terapia previa (sin refractariedad), el 11% fueron refractarios a algún tratamiento anterior (sin presentar recaída) y el 11% en recaída y además refractarios a líneas previas. Los tratamientos previos incluyeron bortezomib (69%), talidomida (45%), lenalidomida (12%) y carfilzomib ( $<1\%$ ). En el estado basal, fueron refractarios a alguno de los tratamientos previos el 8% (n=39) de los pacientes pretratados con un IP (aleatorizados a pesar de cumplir criterios de exclusión) y el 23% (n=91) de los pretratados con un IMiD. Los pacientes del ensayo recibieron, por protocolo, profilaxis antitrombótica y frente a herpes zoster y según indicación médica.

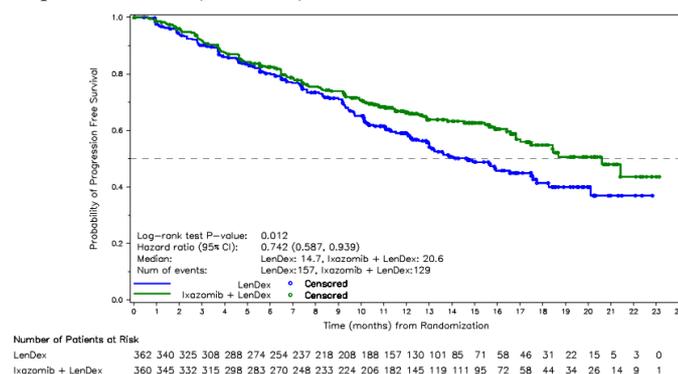
En el primer análisis intermedio, con una mediana de seguimiento de 15 meses la mediana de SLP fue de 20,6 meses (IC95%: 17,0-NA) en el brazo de ixazomib frente a 14,7 meses (12,9-17,6) en el brazo control, siendo el HR de 0,74 (IC95% 0,59-0,94 p=0,012) (Tabla1, Figura 1). Éste fue considerado el análisis final del estudio, de acuerdo con el protocolo, por haberse alcanzado el objetivo principal para SLP.

**Tabla 1. Resumen de la variable principal (ITT) y variables secundarias en el ensayo clínico CA16010. Análisis primario**

	<b>Ixazomib n=360 (IC 95%)</b>	<b>Control n=362 (IC95%)</b>	<b>HR/OR (IC95%)</b>
<b>Mediana SLP (meses)</b>	20,6 (17,0-NA)	14,7 (12,9-17,6)	HR=0,74* (0,59-0,94)
<b>Mediana SG (meses)</b>	NA	NA	HR=0,90 (0,61-1,32)
<b>TRG (%)</b>	78,3 (73,7 – 82,5)	71,5 (66,6 – 76,1)	OR=1,44* (1,03-2,03)
<b>RC (%)</b>	11,7 (8,5 – 15,4)	6,6 (4,3 – 9,7)	
<b>RC estricta (%)</b>	2,5 (1,1 – 4,7)	$<1$ (0,2- 2,4)	
<b>RP (%)</b>	66,7 (61,5 – 71,5)	64,9 (59,8 – 69,8)	
<b>MBRP (%)</b>	36,4 (31,4 – 41,6)	32,3 (27,5 – 37,4)	
<b>Mediana de tiempo hasta la respuesta (meses)</b>	1,1	1,9	1,242* (ND-ND)
<b>Mediana de la duración de la respuesta (meses)</b>	20,5 (16,6 – NA)	15,0 (12,0 – NA)	
<b>Mediana de tiempo hasta la progresión (meses)</b>	21,4	15,7	0,71* (0,56-0,91)

TRG=tasa de respuesta parcial o mejor; RC= tasa de respuesta completa; RP= tasa de respuesta parcial; (incluye MBRP) MBRP= Tasa de muy buena respuesta parcial; SLP= supervivencia libre de progresión; SG=supervivencia global; ND=No disponible; NA=no alcanzado \*p<0,05.

**Figura 1. Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión en población ITT (CA16010)**

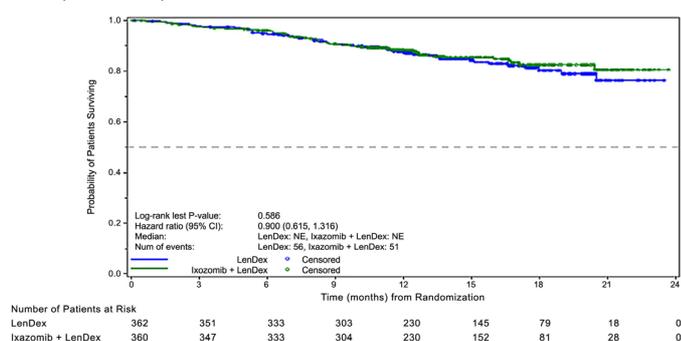


En relación al análisis de subgrupos, los resultados de todos los subgrupos preespecificados fueron consistentes con el resultado global. En las medianas de SLP en pacientes que habían recibido una sola línea previa (n=425) de tratamiento, fueron 20,6 meses en el brazo de ixazomib versus 16,6 en el brazo control (HR: 0,83; IC95%: 0,65 – 1,20). En pacientes con 2 o más líneas de tratamiento previas, la mediana de SLP en el brazo de ixazomib no se había alcanzado y en el brazo control fue de 12,9 meses (HR: 0,58; IC95%: 0,40 - 0,84). Debe tenerse en cuenta que la p de interacción no fue significativa, (p=0,144). Aunque asumiéramos como plausible biológicamente que el subgrupo de pacientes con 2 o más líneas previas de tratamiento sean más sensibles a ixazomib, no existe consistencia con los estudios realizados con otros IP.

El subgrupo de pacientes con ISS I/II (n=632) obtuvo medianas de SLP de 21,4 y 15,7 para los brazos intervención y control, respectivamente (HR: 0,75; IC95%: 0,58 – 0,96). El subgrupo de pacientes con ISS III (n=90) obtuvo medianas de SLP de 18,4 y 10,1 meses para brazos intervención y control, respectivamente (HR: 0,72; IC95%: 0,39 – 1,31). El subgrupo de pacientes tratados previamente con un IP (n=503) alcanzaron medianas de SLP de 18,4 y 13,6 meses para los brazos de intervención y control, respectivamente HR: 0,74 (IC95%: 0,56 – 0,97). En el subgrupo de pacientes que no habían sido tratados con un IP (n=219) la mediana de SLP en el brazo de ixazomib no se había alcanzado y en el de control fue de 15,7 (HR: 0,75; IC95%: 0,48 – 1,17). En aquellos pacientes con riesgo citogenético elevado (n=137) la mediana de SLP fue de 21,4 y 9,7 (HR=0,543; p<0,05) en el brazo intervención y control, respectivamente.

La mediana de SG no se había alcanzado en el momento del análisis primario con un HR: 0,90 (IC95%: 0,62-1,32; p=0,586). El porcentaje de supervivientes a los 18 meses fue del 83% en el brazo de ixazomib frente al 80% en el brazo control (Figura 2).

**Figura 2. Kaplan-Meier de la supervivencia global en población ITT (CA16010)**



La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 1,1 meses en el brazo de ixazomib y de 1,9 meses en el brazo control (HR=1,242; p=0,009). La mediana de DRO fue de 20,5 meses (IC95%: 16,62-NA) en el brazo de ixazomib frente a 15 meses en el brazo control (IC95: 11,99-NE). Se observó una mediana de tiempo hasta la progresión de 21,4 meses en el brazo de ixazomib frente a 15,7 meses en el brazo control (HR 0,71; p=0,007).

En cuanto a la calidad de vida, el análisis de la encuesta EORTC QLQ-C30 y MY-20 mostró resultados similares en ambos brazos de tratamiento.

Con posterioridad, se realizó un segundo análisis intermedio, con carácter de análisis de sensibilidad (mediana de seguimiento de 23 meses). Este análisis mostró una reducción en la diferencia del efecto de los tratamientos comparado con el primer análisis con una reducción de la diferencia de medianas de SLP de 5,9 meses a 4,1 meses. La mediana de SLP para el brazo de ixazomib fue de 20,0 meses (IC95%: 13,2-18,8) frente a 15,9 meses (IC95%: 18,0-18,8) para el brazo control con un HR de 0,82 (IC95% 0,67-1,00 p=0,054). La mediana de SG continuó sin alcanzarse aunque se observó un HR de 0,87 (IC95% 0,64-1,18 p=0,359). Y en cuanto a TRG se obtuvo una diferencia de 5,4% (78,6% ixazomib vs. 73,2% control) no estadísticamente significativa (p=0,089).

### Seguridad

Los resultados de seguridad de ixazomib en combinación con LenDex derivan del ensayo clínico fase 3 TOURMALINE-MM1 (n=360).

La mediana de duración del tratamiento con ixazomib fue de 12 ciclos, siendo la duración más larga documentada de 26 meses. Se

registró al menos una reducción en la dosis de ixazomib en el 20% de los pacientes, mientras que sólo el 3% requirió dos reducciones. Las principales razones que llevaron a una reducción de dosis fueron trombocitopenia, neuropatía periférica, rash y neutropenia. En cuanto al tratamiento concomitante, se observó una reducción más frecuente en la dosis recibida de lenalidomida cuando ésta se administraba con ixazomib (38% ixazomib vs. 28% control) debido a trombocitopenia, diarrea, fallo renal, rash y neutropenia, mientras que la reducción de la dosis de dexametasona fue similar en ambos brazos (31% ixazomib vs. 27% control) debiéndose principalmente a insomnio, alteración del estado de ánimo, edema periférico y diarrea.

La frecuencia de interrupción del tratamiento fue similar en el brazo de ixazomib y en el control. El porcentaje de pacientes que interrumpieron  $\geq 1$  de los 3 tratamientos del esquema por acontecimientos adversos (AA) fue de 25% en el brazo de ixazomib frente al 20% en el control mientras que la frecuencia de interrupción del esquema completo por AA fue del 17% para ixazomib frente a 14% para el brazo control.

El 98% de los pacientes en el brazo de ixazomib presentaron al menos un AA asociado al tratamiento frente al 99% en el brazo control. Los más frecuentes (>25%) fueron (ixazomib vs. control): diarrea (45% vs. 39%), estreñimiento (35% vs. 26%), fatiga (29% vs. 28%), neutropenia (29% vs. 26%), náuseas (29% vs. 26%), anemia (29% vs. 27%) y edema periférico (28% vs. 20%). Los AA en los que la frecuencia en el brazo de ixazomib fue superior en al menos un 5% frente al brazo control fueron diarrea, estreñimiento, náuseas, edema periférico, vómitos (23% vs. 12%), trombocitopenia (24% vs. 11%) y rash maculopapular (9% vs. 4%).

En el brazo de ixazomib, se produjeron AA asociados al tratamiento grado  $\geq 3$  en el 60% de los pacientes comparado con el 53% en el brazo control. Los AA asociados al tratamiento grado  $\geq 3$  más frecuentes (>5%) fueron neutropenia (20% vs. 20%), anemia (9% vs. 13%), trombocitopenia (15% vs. 6%), neumonía (8% vs. 9%) y diarrea (6% vs. 3%).

Se observó una tendencia a presentar una mayor frecuencia de AA 3-4 con la edad lo que consecuentemente condujo a una mayor modificación de la dosis o interrupción de alguno de los tres fármacos durante el tratamiento.

El 96% de los pacientes en el brazo de ixazomib y 98% en el brazo control recibieron profilaxis tromboembólica por protocolo, no observándose un incremento en el riesgo de sufrir un tromboembolismo venoso (7% ixazomib vs. 10% control). Se observó una disminución en la incidencia de reactivación de herpes zoster en los pacientes tratados con ixazomib que recibieron profilaxis (0,4%) frente a los que no (12%).

En cuanto a neuropatía periférica, esta ocurrió en el 28% de los pacientes tratados con ixazomib y 21% en el brazo control, siendo de grado 3 en el 2% de los casos en ambos brazos.

En el estudio TOURMALINE-MM1 se produjeron un total de 29 muertes, 12 en el brazo de ixazomib y 17 en el brazo control. De éstas, 5/29 se atribuyeron al tratamiento, 3 en el brazo de ixazomib (embolismo pulmonar, neumonía fúngica y coma concomitante a accidente cerebrovascular) y 2 en el brazo de control (infarto de miocardio y embolismo pulmonar).

### DISCUSIÓN

Las terapias actualmente disponibles para el MM consisten en 6 clases de agentes: IP (bortezomib y carfilzomib), IMiD (talidomida, lenalidomida y pomalidomida), inhibidores de histona desacetilasa (panobinostat), inmunoterapia con anticuerpos monoclonales (elotuzumab y daratumumab), esteroides y agentes quimioterápicos (alquilantes, antraciclinas y nitrosoureas). Además, está indicado el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) para aquellos pacientes candidatos al mismo.

Actualmente se acepta el empleo de bortezomib o IMiD en el tratamiento inicial de los pacientes con MM, seguido del TAPH si es adecuado. Tras el TAPH se podría considerar recibir una terapia de mantenimiento, principalmente basada en IMiD y/o IP.

Lamentablemente, la mayoría de los pacientes recaen, disminuyendo la duración de la respuesta al aumentar el número de tratamientos recibidos. A la hora de elegir el tratamiento para aquellos pacientes con MM refractario o en recaída, son varios los factores a considerar, como las terapias previas recibidas, la edad, condición física, la presencia o no de enfermedad extramedular, perfil citogenético, etc. El objetivo en cualquier caso es lograr el control de la enfermedad, ya que a día de hoy no existe cura (10-13).

En el contexto de recaída y/o refractariedad tras haber recibido como mínimo un tratamiento previo, los regímenes de combinación de tres fármacos han mostrado cierta ventaja en términos de eficacia frente a otras alternativas como dexametasona/lenalidomida (8,9, 14), bortezomib/adriamicina, bortezomib/dexametasona (15-18), daratumumab en monoterapia (19) o pomalidomida/dexametasona (20). Esto convierte en comparadores directos de la combinación ixazomib + LenDex a los regímenes carfilzomib + LenDex y elotuzumab + LenDex. Además, en el momento de la realización de este IPT, se encuentra en desarrollo un ensayo clínico fase 3 en el que se estudia la combinación de LenDex junto a daratumumab que está siendo evaluado por las autoridades regulatorias.

Debido a la ausencia de estudios comparativos directos de ixazomib frente a carfilzomib y elotuzumab en combinación con LenDex, las comparaciones que podemos hacer entre estos fármacos son de tipo indirecto teniendo en cuenta las limitaciones que ello conlleva a la hora de extraer conclusiones.

Carfilzomib en combinación con LenDex o dexametasona sola está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con MM que han recibido como mínimo un tratamiento previo. Este inhibidor de proteasoma administrado vía intravenosa, demostró su eficacia en un estudio pivotal (PX-171-009) (14,21), abierto, en 792 pacientes en progresión o recaída, con 1-3 líneas de tratamiento previas que fueron aleatorizados (1:1) a recibir LenDex con (n=396) o sin carfilzomib (n=396). El paciente debía haber obtenido una respuesta con al menos uno de los tratamientos anteriores. Se excluyeron pacientes que hubieran progresado durante el tratamiento con bortezomib y aquellos que había recibido LenDex y que progresaron durante los 3 primeros meses de tratamiento o en cualquier momento si era la terapia más reciente.

De forma similar, elotuzumab está indicado en combinación con LenDex para el tratamiento de pacientes adultos con MM que han recibido al menos un tratamiento previo. Se trata de un anticuerpo monoclonal frente a SLAMF7 que se administra vía intravenosa. Este cuenta con un ensayo pivotal fase 3 (CA204004) (22,23), abierto, en el que se aleatorizó (1:1) a 646 pacientes en recaída/refractarios a 1-3 líneas de tratamiento previas a recibir LenDex con (n=321) o sin elotuzumab. La exposición previa a lenalidomida se permitía siempre y cuando el paciente hubiera tenido al menos una RP y no fuera refractario a la misma.

En cuanto al diseño de los ensayos de los tres tripletes cabe destacar que el único estudio doble ciego es el de ixazomib (n=360), siendo los de carfilzomib y elotuzumab abiertos. En cuanto a la población estudiada, esta fue similar en los tres ensayos (MMRR al menos a una línea de tratamiento), sin embargo, en cuanto a características poblacionales existen ciertas diferencias. En la estratificación por estadio según la ISS, se observó un mayor porcentaje de pacientes con estadio ISS 1-2 en el estudio de ixazomib (87%) frente a carfilzomib (80%) y elotuzumab (76%). Por otro lado, la población incluida en el ensayo con ixazomib fue, comparativamente, menos pretratada, con un 59% de pacientes con sólo 1 línea previa, frente al 46,5% en el estudio de carfilzomib y el

49% en el de elotuzumab. Además, se observó un mayor porcentaje de pacientes refractarios a bortezomib entre los tratados con carfilzomib (15,2%) frente a los tratados con ixazomib (9%).

En el estudio pivotal de carfilzomib, con una mediana de seguimiento de 31 meses, la mediana de SLP en el brazo de carfilzomib fue de 26,3 (IC95%: 23,3 – 30,5) meses frente a 17,6 meses (IC95%: 15,0 – 20,6) en el brazo control (HR =0,69; IC 95% 0,57-0,83; p=0,0001).

En el caso de elotuzumab, en el análisis en la población ITT con una mediana de seguimiento de 25 meses, la mediana de SLP en el brazo intervención fue de 18,5 meses (IC95%: 16,5 – 21,4) frente a 14,3 meses (IC95%: 12,0 – 16,0) en el brazo control (HR: 0,68; IC95%: 0,56 – 0,83; p=0,0001).

Como se ha descrito previamente, en el estudio de ixazomib tras 15 meses de seguimiento la mediana SLP en el brazo intervención fue de 20,6 meses (IC95%: 17,0-NA) frente a 14,7 meses (IC95%: 12,9 – 17,6) en el brazo control (HR: 0,74; IC95%: 0,59 – 0,94; p=0,012). Sin embargo, en un segundo análisis intermedio tras un seguimiento de 23 meses, la diferencia de efecto entre el brazo de ixazomib y el brazo control quedó al límite de la significación estadística (HR: 0,82; IC95%: 0,67 – 1,0; p=0,054). En este segundo análisis las medianas de SLP fueron de 20,0 meses (IC95%: 13,2-18,8) en el brazo de ixazomib frente a 15,9 meses (IC95%: 18,0 – 18,8) en el brazo control. En aquellos pacientes con riesgo citogenético elevado (n=137) la mediana de SLP fue de 21,4 y 9,7 (HR=0,543; p<0,05) en el brazo intervención y control, respectivamente. Sin embargo, y por razones metodológicas, no es posible sacar conclusiones firmes en este subgrupo de pacientes.

En cuanto a las variables secundarias, el estudio pivotal de carfilzomib sí ha registrado resultados de SG. La mediana de SG en el brazo de carfilzomib fue de 32,3 (IC95%: 31,7 – 33,2) frente a 31,5 meses (IC95%: 30,8 – 32,5) en el brazo control. En el caso de elotuzumab, la mediana de supervivencia fue de 43,7 meses (IC95 % 40,3-NE) vs 39,6 meses (IC95 %, 33,3-NE) en el brazo control con un HR de 0,77 (IC95 %, 0,61-0,97; p=0,0257). La mediana de SG, en el ensayo de ixazomib, no se había alcanzado en el momento del análisis primario, con un HR: 0,90 (IC95%: 0,62-1,32; p=0,586).

Por otro lado, la TRG de carfilzomib fue de 87,1% (IC95%: 83,4% - 90,3%) frente a 66,7% (IC95%: 61,8% - 71,3%) con tasas de RC o mejor de 31,8% vs. 9,4%, MBRP 38,1% vs. 31,1% y RP 17,2% vs. 26,3%. La mediana de duración de la respuesta fue de 28,6 vs. 21,2 meses.

Elotuzumab mostró una TRG de 78,5% (IC95%: 73,6% – 82,9%) frente al 65,5% (IC95%: 60,1% - 70,7%) del brazo control. Las tasas de RC o mejor fueron 4,4% vs. 7,3%, MBRP 28,3% vs. 20,6% y RP 45,8% vs. 37,5%. La mediana de duración de la respuesta fue de 20,7 vs. 16,6 meses.

Ixazomib, tal y como se ha descrito anteriormente, obtuvo una TRG de 78,3% (IC95%: 73,7% vs. 82,5%) frente al 71,5% (IC95%: 66,6% -76,1%) de su comparador. Las tasas de RC o mejor fueron 14,2% vs ~7%, MBRP 36,4% vs. 32,3% y RP 66,7% vs. 64,9%. La mediana de duración de la respuesta fue de 20,5 vs. 15,0 meses.

En relación a la seguridad, las combinaciones de los tres fármacos presentan perfiles de toxicidad diferentes, siendo en el caso de carfilzomib e ixazomib estas diferencias menos notables por pertenecer ambos al mismo grupo de IP. La administración de ixazomib por vía oral resultó en un predominio de reacciones adversas de tipo gastrointestinal (vómitos, diarrea, estreñimiento). En general, la administración de IP junto a LenDex se asoció a reacciones adversas de tipo hematológico (anemia, trombocitopenia y neutropenia), fatiga, edemas periféricos, rash y espasmos musculares. Aunque ixazomib parece presentar un perfil más favorable en relación a la aparición de neuropatía periférica. Por otro lado, el triplete con elotuzumab

presenta un perfil de seguridad en general más favorable, siendo las reacciones adversas más frecuentes dolores musculares y óseos, anemia, disminución del apetito, insomnio y aquellos relacionados con el aparato respiratorio incluyendo tos y disnea.

El porcentaje de interrupción de  $\geq 1$  fármaco del esquema por AA fue similar al utilizar cualquiera de las combinaciones con los 3 fármacos (26% carfilzomib, 26% elotuzumab y 25% ixazomib). No obstante, hay que tener en cuenta que los ensayos con los tripletes carfilzomib + LenDex y elotuzumab + LenDex fueron abiertos lo que puede constituir un sesgo a la hora de valorar la seguridad de los mismos.

Es necesario tener en cuenta que el primer análisis intermedio (mediana de seguimiento de 15 meses) cumplió el objetivo preliminar propuesto en relación al número de eventos, por lo que el beneficio de 5,9 meses en la SLP que se consiguió en el brazo intervención debe ser considerado relevante en la evaluación de su eficacia. Sin embargo, los datos resultantes del segundo análisis (mediana de seguimiento de 23 meses) generan una considerable incertidumbre en relación a la magnitud del beneficio de añadir ixazomib al tratamiento con LenDex. Este hecho debe tenerse en cuenta a la hora de considerar un posible tratamiento con ixazomib + LenDex por el hecho de administrarse vía oral, al menos hasta disponer de datos adicionales de dicha combinación, que por el momento se encuentra autorizada de manera condicional.

No existen aún datos sobre la utilización de ixazomib en otras líneas de tratamiento. Tampoco está clara la efectividad de ixazomib en pacientes que han recibido carfilzomib debido a que sólo se incluyó un paciente con este fármaco en el estudio. En el momento de realización de este IPT se encuentran en marcha ensayos clínicos fases 3 (C16014 y C16019) en pacientes recién diagnosticados de MM y en terapia de mantenimiento tras TAPH que aportarán nuevos datos con los que valorar el uso de ixazomib en nuevas líneas de tratamiento.

## CONCLUSIÓN

Ixazomib, en combinación con lenalidomida/dexametasona ha demostrado ser superior a lenalidomida/dexametasona en cuanto a SLP en el análisis estadístico primario del estudio pivotal, si bien un segundo análisis realizado a 23 meses con un mayor número de eventos no permite la confirmación de este beneficio en términos de SLP. Este hecho ha dado lugar a una autorización condicionada de ixazomib + LenDex por parte de las autoridades regulatorias. A fecha de realización de este informe, los datos disponibles de SG son aún inmaduros.

No existe suficiente evidencia en relación a la secuencia de tratamiento que consigue mejores resultados de SG. La elección terapéutica en pacientes con MM que hayan recibido al menos una terapia previa se deberá hacer de forma individualizada, teniendo en cuenta el tipo de tratamiento administrado en líneas previas, su duración, sensibilidad y perfil de toxicidad; así como las características individuales del paciente, el estadio de la enfermedad, la edad, la condición física, las comorbilidades, la presencia o no de enfermedad extramedular o el perfil citogenético.

Si bien la administración oral supone una ventaja en comodidad, las dudas que plantean los resultados más maduros de SLP limitan las garantías sobre su mayor eficacia frente a lenalidomida más dexametasona y no permiten posicionar el triplete con ixazomib al mismo nivel que otros tripletes alternativos, por lo que habrá que esperar a datos más maduros para confirmar con certeza el beneficio de añadir ixazomib.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

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

## 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. Ficha Técnica de ixazomib (Ninlaro®). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPA\\_R\\_-\\_Product\\_Information/human/003844/WC500217620.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPA_R_-_Product_Information/human/003844/WC500217620.pdf).
8. European Public Assessment Report de ixazomib (Ninlaro®). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003844/WC500217623.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003844/WC500217623.pdf).
9. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016 Apr 28;374(17):1621-34. doi: 10.1056/NEJMoa1516282.
10. P. Moreau, J. San Miguel, H. Ludwig, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2013) 24 (suppl 6):vi133-vi137.
11. Jakubowiak A. Management Strategies for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Current Clinical Perspectives. *Seminars in Hematology*, Vol 49, No 3, Suppl 1, July 2012, pp S16-S32. 16.
12. Moreau P. The Future of Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Emerging Agents and Novel Treatment Strategies. *Seminars in Hematology*, Vol 49, No 3, Suppl 1, July 2012, pp S33-S46.
13. Kumar SK, Alsina M, Atanackovic, et al. NCCN Guidelines Version 1.2017. Multiple Myeloma.
14. Stewart, A., et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*, 2015, vol. 372, no 2, p. 142-152.
15. Offidani M, Corvatta L, Bringhen S, Gentili S, Troia R, Maracci L, Larocca A, Gay F, Leoni P, Boccadoro M. Salvage therapy in first relapse: a retrospective study in a large patient population with multiple myeloma. *Eur J Haematol*, 2017, Mar;98(3):289-295.

16. Madan S, Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA, Buadi F, Hayman SR, Detweiler-Short K, Dingli D, Zeldenrust S, Lust J, Greipp PR, Rajkumar SV, Kumar S. Efficacy of retreatment with immunomodulatory drugs (IMiDs) in patients receiving IMiDs for initial therapy of newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2011, 18;118(7):1763-5.
17. Orłowski, R. Z., Nagler, A., Sonneveld, P., et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. 2007. *Journal of Clinical Oncology*, 25(25), 3892-3901.
18. Jagannath, Sundar, et al. Bortezomib in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with less than optimal response to bortezomib alone. *Haematologica*, 2006, vol. 91, no 7, p. 929-934.
19. Lonial, Sagar, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet*, 2016, vol. 387, no 10027, p. 1551-1560.
20. Richardson, Paul G., et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood*, 2014, vol. 123, no 12, p. 1826-1832.
21. European Public Assessment Report de 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).
22. Lonial, Sagar, et al. Elotuzumab in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 2012, vol. 30, no 16, p. 1953-1959.
23. European Public Assessment Report de elotuzumab (Empliciti®). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003967/WC500206674.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003967/WC500206674.pdf).

## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Comunidad Autónoma de Andalucía**

**Comunidad Autónoma de Castilla La Mancha**

**Comunidad Autónoma de la Región de Murcia**

**Isabel Delgado Trillo**

Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Fuenlabrada.

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, la Comunidad de Mieloma Múltiple y la Asociación de Linfoma, Mieloma y Leucemia han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.