



INFORME MARCO PARA INCLUSIÓN EN GUÍA FARMACOTERAPÉUTICA Y PROTOCOLIZACIÓN EN ANDALUCÍA: DARATUMUMAB EN MIELOMA MÚLTIPLE

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

*Basado en el Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de la AEMPS ⁽¹⁾
y en el informe de evaluación del Grupo GENESIS de la SEFH ⁽²⁾*

INTRODUCCIÓN

El Mieloma Múltiple (MM) es una enfermedad incurable, caracterizada por un curso crónico en que fases de control de la misma alternan con fases de progresión, en una evolución inexorable hasta la fase terminal agresiva no responsiva a los tratamientos. La mediana de supervivencia con quimioterapia convencional, antes de la introducción de los nuevos fármacos, era de 24-30 meses en los pacientes no susceptibles de ser sometidos a quimioterapia a altas dosis con rescate con células progenitoras, mientras que en este grupo era de alrededor de 5 años. La introducción de las nuevas terapias que incluyen los fármacos inmunomoduladores (IMiDs), talidomida y lenalidomida, o inhibidores del proteasoma (IP) como bortezomib, ha conseguido aumentar la supervivencia por encima de los 8 años en los pacientes con ausencia de factores pronósticos de alto riesgo.

Sin embargo aquellos pacientes en recaída o refractarios tras haber recibido IP y al menos un IMiDs tenían una supervivencia global (SG) inferior a los 9 meses ⁽³⁾.

Prevalencia de la enfermedad

La incidencia de MM en España es de entre 3 y 5 casos por cada 100.000 habitantes (datos REDECAN, 2015) ⁽⁴⁾.

Según la encuesta Globocan ⁽⁵⁾ en España se estima en 2012 una prevalencia de 5.700 pacientes con mieloma múltiple.

En el estudio de Blommestein et al. ⁽⁶⁾ se describe la secuencia de tratamientos reales de pacientes con MM de los Países Bajos. La cohorte 2 (pacientes que reciben la primera línea de tratamiento entre los años 2008-2013) está compuesta por 658 pacientes, de los cuales 288 (44%) pacientes reciben tratamiento de segunda línea, y 109 (17%) pacientes llegan a recibir tratamiento de tercera línea (3L). Este estudio está basado solo en población no susceptible de recibir un autotrasplante. En el estudio de Yong et al. ⁽⁷⁾ aproximadamente 36% de los pacientes están en $\geq 3L$. Teniendo en cuenta ambos estudios, se suponen candidatos a $\geq 3L$ entre 1000 y 2000 pacientes en España y aproximadamente entre 180 y 340 en Andalucía.

Consideración como medicamento de alto impacto

Acordado por la CCOAFT en su sesión 19 de mayo 2017.

EFICACIA

Variable de mayor relevancia clínica en la patología estudiada

La eficacia de daratumumab ha sido evaluada en monoterapia en pacientes con MM en recaída o refractario, que hayan recibido tratamiento previo con ≥ 3 líneas, incluyendo IP e IMiD. Se han llevado a cabo un ensayo fase I/II (GEN501) ⁽⁸⁾ y un ensayo fase II (MMY2002) ⁽⁹⁾, no comparativos con objetivo principal de seguridad y en los que como objetivo secundario se evalúa la eficacia, medida principalmente como tasa de respuesta global (ORR). El ensayo fase I/II demuestra una ORR = 35,7% y el ensayo fase II una ORR = 29,2%.

El análisis combinado de todos los pacientes que recibieron la dosis de 16mg/kg en ambos ensayos descritos ⁽¹⁰⁾ presenta los siguientes resultados:

- Los pacientes recibieron una mediana de 5 líneas previas (rango 2 – 14) y el 86,5% eran doblemente refractarios a IP e IMiD.
- La tasa de respuesta global (ORR) fue del 31,1%, incluyendo 13 muy buenas respuestas parciales, 4 respuestas completas y 3 respuestas completas estrictas.
- La mediana de duración de la respuesta fue de 7,6 meses (IC95% 5,6 – NA).
- La supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 4,0 meses (IC95% 2,8 – 5,6 meses) y la supervivencia global fue de 20,1 meses (IC95% 16,6 – NA).

Relevancia clínica

Estos resultados van en la misma línea que otros tratamientos aprobados para la misma indicación:

- La combinación pomalidomida mas dexametasona presenta una ORR de 31%, pero hay que tener en consideración que los pacientes fueron tratados con diferentes líneas previamente con respecto a los estudios con daratumumab. En este caso, los pacientes fueron tratados fundamentalmente con bortezomib, lenalidomida y alquilantes (ver tabla posterior).
- Por otro lado, daratumumab cuenta con estudio fase II y pomalidomida con un ensayo fase III con comparador adecuado en el momento de la realización de dicho estudio.

En el EPAR ⁽¹¹⁾ encontramos una tabla resumen, que expone los resultados de varias opciones terapéuticas (esta tabla hace referencia a estudios realizados en poblaciones diferentes y con diseños también diferentes. Además, los resultados de carfilzomib hacen referencia a una combinación no autorizada en España):

	Dara (n=106) (16 mg/kg) Phase 2 MMY2002	Dara (n=42) (16 mg/kg) Phase 1/2 GEN501	POM+LD-dex (n=302) Phase 3 MM-003 ^a	Carfilzomib (n=157) Phase 3 FOCUS ^b
Response Rate (%)				
ORR	29%	36%	31%	19%
sCR/CR	3%	5%	1%	NR
VGPR or better	12%	10%	6%	4%
ORR in Subgroups (%)				
Refractory to PI/IMiD	30%	33%	28% ^c	NR
Refractory to POM	28%	33%	No patient with prior POM	NR
Refractory to CARF	29%	29%	NR	No patient with prior CARF
Patients % Refractory to:				
PI + IMiD	95%	64%	75%	62% ^d
BORT+LEN	82%	64%	75%	62%
POM	63%	36%	0	NR
CARF	48%	17%	NR	0
ALKY	77%	60%	NR	NR
Abbreviations: BORT=Bortezomib; CARF=Carfilzomib; POM= Pomalidomide; CARF=Carfilzomib; ORR: Overall Response Rate; CR=Complete Response; sCR=stringent complete response; VGPR=very good partial response a San Miguel 2013 ⁽¹²⁾ b Ludwig 2014 c Based on n=225 subjects who were refractory to BORT and LEN d Refractory or intolerant to BORT and LEN				

Tabla modificada de resumen de la discusión de los resultados del informe EPAR. Esta tabla recoge datos procedentes de distintos estudios, con diseños y poblaciones diferentes, por lo que no se trata de una comparación indirecta ajustada.

Por otro lado, en el estudio equivalente fase III con pomalidomida +/- dexametasona y una población de pacientes análoga en cuanto a criterios de inclusión a la incluida en los estudios de daratumumab, la mediana de PFS en el estudio de pomalidomida mas dexametasona alcanzó los 4,3 meses y la SG 12,7 meses (CI 95%: 10,4– 15,5]. Por su parte, en el estudio combinado de daratumumab la mediana de la duración de la respuesta fue de 7,6 meses, la mediana de SLP fue de 4 meses y la mediana de SG alcanzó los 20.4 meses.

Así mismo reseñar el estudio FOCUS, incluido en la tabla anterior. Se trata de un estudio abierto fase III (n=315) que evaluó la administración de carfilzomib en monoterapia comparado con la administración de dosis bajas de corticosteroides con la administración opcional de ciclofosfamida en pacientes en recaída y refractarios que habían recibido ≥ 3 líneas previas de tratamiento. El estudio no demostró diferencias en supervivencia, la variable principal, estadísticamente significativas entre carfilzomib y el brazo comparador. La mediana de la SG, fue de 10,2 meses (IC 95%: 8,4 – 14,4) en el brazo de carfilzomib frente a 10,0 meses (IC 95%: 7,7 – 12,0) en el brazo control (HR= 0,975, IC 95%: 0,769 – 1,249): Tampoco mostro diferencias en SLP, 3.7 (IC 95%: 2.8-4.2) meses versus 3.3 (IC 95%: 2.2-5.2) meses en el grupo control, pese a mayor tasa de respuestas.



En este contexto, daratumumab ha recibido una autorización condicional de comercialización basada en los dos estudios fase I/ II y II abiertos sin comparador que muestran resultados preliminares para este medicamento. La variable principal de eficacia ORR mostró tasas de respuesta que, unidas a los resultados de las variables secundarias duración de la respuesta, SLP, y SG, podrían considerarse relevantes en la práctica clínica, dado el pobre pronóstico de los pacientes en esta fase de la enfermedad.

Aplicabilidad

Los resultados derivan de estudios no comparativos, lo cual compromete seriamente la validez externa de los resultados. Otras características: variables de medida, criterios de inclusión/exclusión, etc. pueden considerarse adecuadas

Subpoblaciones

Los estudios disponibles no permiten seleccionar subpoblaciones de beneficio superior ni inferior

Limitaciones

La falta de rama control y el pequeño número de pacientes hace difícil interpretar los resultados en cuanto a relevancia clínica, si bien es cierto que ofrece una opción de tratamiento para aquellos pacientes que no disponen de otras alternativas (aquellos que han recibido alquilantes, bortezomib, lenalidomida y pomalidomida).

SEGURIDAD

Los efectos adversos más comunes en orden decreciente son fatiga (38%), náuseas (26%), anemia (25%), neutropenia (22%), dolor de espalda (21%), tos y trombopenia (20%). Los eventos adversos de especial interés son:

- Reacciones a la infusión: incluye, entre otras, congestión nasal, tos, escalofríos, rinitis alérgica, irritación de garganta, disnea, náuseas, broncoespasmo, hipertensión e hipoxia. El tiempo medio hasta la aparición de la reacción fue de 1,5 horas (rango 0,02 – 9,3 horas).
- Infecciones
- Neoplasias secundarias

Los efectos adversos graves más frecuentes fueron neumonía, deterioro de la salud física general, pirexia e hipercalcemia.

En el EPAR se analizan conjuntamente todos los pacientes que recibieron la dosis de 16mg/kg (156 pacientes), de los cuales el 9% falleció en los 30 días siguientes a la última dosis de daratumumab, pero sólo en 3 pacientes (1,9%) la muerte se atribuyó a efectos adversos del tratamiento.

En sus estudios principales, daratumumab presenta un 5% de discontinuaciones por eventos adversos; mientras que con la combinación de pomalidomida más dexametasona a dosis bajas es del 9%.

Las reacciones adversas de grado 3 o mayores más frecuentes con estas dos opciones terapéuticas se describen a continuación:

	Daratumumab	Pomalidomida + dexametasona dosis bajas
Fatiga	3%	5%
Diarrea	1%	1%
Neuropatía periférica	-	1%
Anemia	24%	33%
Trombocitopenia	19%	22%
Neutropenia	12%	48%
Leucopenia	40%	9%

Esta tabla recoge datos procedentes de estudios diferentes y no es una comparación indirecta.

Subpoblaciones

No procede

ADECUACIÓN

Es un fármaco que requiere la administración en el hospital de día. Las primeras dosis producen reacciones de infusión en más del 50% de los pacientes, por este motivo es preciso cumplir un estricto seguimiento de la premedicación y de la velocidad de infusión (mínimo de 7 horas en la primera infusión).

Las reacciones a la infusión se pueden disminuir a una 1/3 parte con el uso de montelukast asociado a la premedicación establecida.

En subsiguientes infusiones son cada vez menos frecuentes y permiten una administración más rápida.

COSTE

El coste del medicamento recién comercializado en España es de 2.380,73€ el vial de 400 mg y de 586,02€ el vial de 100 mg (precios notificados). Con estos precios, el coste del tratamiento (suponiendo una duración media de 4 meses) completo asciende a 85.442€, muy superior al coste calculado para otras alternativas.

Al carecer de brazo control en los estudios pivotaes no es posible hacer un cálculo del coste eficacia incremental.

CONCLUSIÓN IPT de DARATUMUMAB en mieloma múltiple en recaída y refractario ⁽¹⁾

Fecha de publicación: 17 de Enero de 2017

Daratumumab ha sido estudiado en monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que han recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que han presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento. Los pacientes incluidos en los estudios habían recibido múltiples líneas previas de tratamiento (mediana 4 y 5) presentando alta refractariedad. Los pacientes habían agotado las opciones estándar de tratamiento como agentes alquilantes, ASCT, bortezomib y lenalidomida, y además fueron en gran medida refractarios a nuevas terapias como pomalidomida (63% de los casos) y carfilzomib (48%). Daratumumab recibió una autorización condicional de comercialización basada en dos estudios fase I/ II y II abiertos sin comparador que muestran resultados preliminares para este medicamento. La variable principal de eficacia TRG mostró tasas de respuesta que, unidas a los resultados de las variables secundarias duración de la respuesta, SLP, y SG, podrían considerarse relevantes en la práctica clínica, dado el pobre pronóstico de los pacientes en esta fase de la enfermedad. Entre las reacciones adversas asociadas a daratumumab, que alcanzaron grado 3-4, las más frecuentes fueron: anemia (17%), trombocitopenia (14%), neutropenia (12%), linfopenia (6%), neumonía (6%) e hipertensión (4%). El 32% de los pacientes experimentó acontecimientos adversos graves. Además, es importante recordar la incertidumbre que existe en relación a la eficacia y seguridad de daratumumab en pacientes no controlados a nivel cardiaco, pulmonar e infeccioso, al haberse excluido estas poblaciones de los ensayos clínicos. En conclusión, teniendo en cuenta la carencia de alternativas terapéuticas para estos pacientes, daratumumab puede ser considerado en pacientes que hayan utilizado previamente o que no sean candidatos al resto de tratamientos disponibles. El posicionamiento de daratumumab en líneas anteriores de tratamiento no podrá valorarse hasta no disponer de los resultados del ensayo clínico fase 3 y hasta que estos resultados no hayan sido previamente evaluados por las autoridades regulatorias.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Tras la decisión de financiación y precio, no se han identificado aspectos que puedan modificar el posicionamiento de daratumumab.

DECISIÓN CCOAFT SOBRE INCLUSIÓN EN LA GFT DE REFERENCIA

D-2. SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas con recomendaciones específicas y con el compromiso de reevaluación del mismo.

Se establecen las siguientes condiciones de uso para el tratamiento con daratumumab:

CRITERIOS DE PROTOCOLIZACIÓN (Condiciones de uso)

En aquellos pacientes que hayan recibido al menos tres líneas previas de tratamiento, habiendo sido tratados con agentes como lenalidomida, bortezomib y un agente alquilante. Si existe progresión o toxicidad inaceptable al último tratamiento, daratumumab se considera una opción terapéutica más o alternativa, donde deben prevalecer los criterios de eficiencia en su selección. Con los datos actuales, se recomienda haber recibido previamente pomalidomida, ya que este fármaco cuenta con un ensayo en fase III y parece que ofrece un menor coste incremental. Si se modificase el precio de daratumumab se debería reevaluar el coste incremental.

Otras consideraciones:

- Asegurar que el paciente posee un ECOG 0-2 y una expectativa de vida mayor de 3 meses.
- Criterios de no recomendación: leucemia de células plasmáticas, mieloma múltiple con afectación del SNC. Comorbilidades: EPOC o asma no controlada, condición cardiovascular (arritmias, infarto, fallo cardiaco congestivo), tumor maligno.
- Especial precaución en pacientes con VIH seropositivo o hepatitis B/C, neutropenia $< 1000/\text{mm}^3$, aclaramiento de creatinina $< 20 \text{ mL/min por } 1,73 \text{ m}^2$, (por ser criterios de exclusión de los estudios de daratumumab)

BIBLIOGRAFÍA

1. Informe de Posicionamiento Terapéutico de daratumumab (Darzalex®) en Mieloma Múltiple en recaída y refractario. IPT 3/2016 v1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-daratumumab-Darzalex-mieloma-multiple.pdf> [Consultado 11.05.2017].
2. Araujo Rodríguez FJ, Espinosa Bosch M., Clopés Estela, A., Fraga Fuentes MD. Daratumumab a partir de tercera línea de mieloma múltiple. Informe compartido del Grupo GENESIS-SEFH. Enero 2017. Disponible en: <http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/> [consultado 31.05.2017].
3. Usmani S, Ahmadi T, Ng Y, Lam A, Potluri R, Mehra M. Analyses of real world data on overall survival in multiple myeloma patients with at least 3 prior lines of therapy including a PI and an IMiD, or double refractory to a PI and an IMiD [abstract]. Blood. 2015;126(23). Abstract 4498.
4. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. Clin Transl Oncol 2017;16
5. Globocan: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx [Consultado 10.06.2016].
6. Blommestein HM, Verelst SG, de Groot S, Huijgens PC, Sonneveld P, Uyl-de Groot CA. A cost-effectiveness analysis of real-world treatment for elderly patients with multiple myeloma using a full disease model. Eur J Haematol 2016;96(2):198-208.
7. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. Br J Haematol 2016;175(2):252-64.
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. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet 2016;387(10027):1551-60.
10. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, Bahlis NJ, Belch A, Lonial S, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. Blood. 2016 Jul 7;128(1):37-44.



11. Ficha Técnica y EPAR Darzalex. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004077/human_med_001979.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [Consultado: 10.06.2016].
12. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1055-66.