



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

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

IPT, 3/2017. V1

Fecha de publicación: 17 de enero de 2017[†]

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células B caracterizada por la proliferación, fundamentalmente en la médula ósea, de un clon de células plasmáticas que en la mayoría de los casos, produce y secreta una paraproteína monoclonal que puede ser detectada en el suero o en la orina (1). Su incidencia anual es de aproximadamente 5 casos por 100.000 habitantes y la mediana de edad de los pacientes afectados es de 65 años. El pronóstico del MM pacientes depende de una gran variedad de factores, entre ellos la edad, el estadio al diagnóstico o el perfil citogenético del tumor.

Tradicionalmente (1969-2004), el tratamiento del MM se basó en la combinación de melfalán y prednisona, a los que se unirían otros agentes quimioterápicos como la ciclofosfamida, la vincristina, la adriamicina, el cisplatino, el etopósido o el BCNU (carmustina), entre otros, tanto a dosis convencionales como a altas dosis con el soporte de trasplante autólogo. Los últimos años, sin embargo, han sido escenario de avances en el tratamiento de los pacientes con MM, con el resultado de una importante mejoría en el pronóstico de la enfermedad (2,3). Esta mejora tiene su base en una nueva generación de fármacos con diferentes mecanismos de acción, mayor potencia antitumoral y menor toxicidad como bortezomib, un inhibidor de proteasoma o lenalidomida, un nuevo agente inmunomodulador que sucedió a talidomida, utilizada para el tratamiento del MM desde hacía más de una década, y que, en el MM, significó el inicio de la búsqueda de nuevos mecanismos de acción antitumoral, aunque un perfil de toxicidad no despreciable limitó su desarrollo clínico. Tras una década de desarrollo y uso de estos nuevos tratamientos, emerge con una segunda generación de nuevos fármacos con componentes de estas mismas familias terapéuticas como carfilzomib o ixazomib dentro de los inhibidores de proteasomas o pomalidomida, un nuevo inmunomodulador, todos ellos útiles en pacientes refractarios a bortezomib o lenalidomida (4), formando parte de un futuro repertorio terapéutico al que se añaden otros fármacos con nuevos mecanismos de acción. A pesar de que datos recientes demuestran la curación operativa de un porcentaje no despreciable (38%) de los pacientes tratados con trasplante autólogo y que alcanzaron Remisión Completa en la década de los 90, el MM sigue siendo incurable en una mayoría de casos. Aunque los nuevos esquemas de tratamiento han mejorado drásticamente las medianas de Supervivencia Libre de Progresión obtenidas en primera línea de tratamiento - 60 meses en pacientes candidatos a trasplante y 30 meses en no candidatos-, las recaídas son frecuentes, circunstancia que, según las características de la recaída/ progresión (básicamente precoz o tardía) ensombrece el pronóstico y obliga a tratamientos de rescate progresivamente menos eficaces en una secuencia que, con la excepción de algunos

casos con un perfil inmunofenotípico de bajo grado, termina con el agotamiento de los recursos terapéuticos disponibles (5).

Por eso es necesaria la investigación de nuevos fármacos o combinaciones de fármacos más eficaces, tanto en primera línea como en terapias de rescate. Debido al orden lógico de la investigación clínica, los resultados de los ensayos basados en esta segunda generación de nuevos fármacos que evalúan eficacia de terapias de rescate para pacientes ya expuestos a bortezomib o lenalidomida (6) preceden a los resultados de otros ensayos clínicos en 1ª línea, ya actualmente en desarrollo. En esta búsqueda de nuevas dianas terapéuticas, la inmunoterapia constituye una de las líneas más prometedoras en MM. Este informe evalúa los resultados consolidados de daratumumab, un anticuerpo monoclonal (AcMo) anti-CD38 en pacientes con MM en recaída y refractario al tratamiento.

DARATUMUMAB (DARZALEX®)

Daratumumab está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con 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 (7).

Daratumumab se ha autorizado con una aprobación condicional por lo que se espera obtener más información sobre este medicamento.

Daratumumab se administra en forma de perfusión intravenosa tras su dilución con una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%). La dosis recomendada de daratumumab es de 16 mg/kg de peso, administrada conforme a la siguiente pauta posológica: semanalmente en las semanas 1 a 8, cada dos semanas en las semanas 9 a 24 y cada cuatro semanas en las semanas 25 en adelante, hasta la progresión de la enfermedad.

La aparición de reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) puede requerir la interrupción del tratamiento o la reducción de la velocidad de perfusión. Para reducir el riesgo de RRP, la infusión de daratumumab se debe preceder de la administración de corticoides, antipiréticos y antihistamínicos. Para más información consultar el apartado 4.2 Posología y forma de administración de la Ficha Técnica (7).

Farmacología

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal (AcM) humano IgG1κ que se une a la proteína CD38 que se expresa con un nivel alto en la superficie de las células tumorales del mieloma múltiple, así como en otros tipos celulares y tejidos a diversos niveles (8-10).

Daratumumab ha demostrado que inhibe la proliferación in vivo de las células tumorales que expresan la proteína CD38. De acuerdo con estudios in vitro, daratumumab puede utilizar diversas funciones efectoras y causar la muerte de las células tumorales mediada inmunológicamente (7-9).

Eficacia

Actualmente, la evidencia de la eficacia y seguridad de daratumumab en el tratamiento del mieloma múltiple deriva de dos ensayos clínicos: MMY2002 (fase II) y GEN501 (fase I/II). Por otra parte, existen dos ensayos clínicos fase III activos, MMY3004 y el MMY3003, en combinación con dexametasona y con bortezomib y lenalidomida respectivamente, con fechas previstas de publicación en diciembre de 2016 y septiembre de 2017.

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 13 de diciembre de 2016

Estudio MMY2002

El estudio MMY2002 fue un estudio abierto, multicéntrico, fase 2 que investigó la eficacia y la seguridad de daratumumab en pacientes con mieloma múltiple que había recibido al menos 3 líneas previas de tratamiento (incluyendo un inhibidor de proteosoma (PI) y un agente inmunomodulador (IMiD) o que fuesen refractarios a PI y a un IMiD (8,10).

El estudio se dividió en dos partes. El objetivo de la fase 1 fue seleccionar la dosis óptima y la pauta posológica con la mayor tasa de respuesta global (TRG). El objetivo de la fase 2 fue evaluar la eficacia de la pauta posológica seleccionada en la fase 1.

En la primera parte del estudio los pacientes fueron aleatorizados para recibir uno de los siguientes regímenes de tratamiento. Grupo A: daratumumab 16 mg/ kg; ciclo 1 y 2: días 1, 8, 15 y 22 (semanal); ciclo 3 a 6: día 1 y 15 (cada 2 semanas); y ciclos 7+: día 1 (cada 4 semanas). Grupo B: daratumumab 8 mg/ kg; ciclo 1+: día 1 (cada 4 semanas). Tras un análisis intermedio a las 8 semanas para evaluar la eficacia, los pacientes del grupo B tuvieron la oportunidad de pasar al grupo A.

En esta parte del estudio se llevó a cabo una aleatorización estratificada de acuerdo con el Sistema Internacional de Estadificación (I, II o III), y el estado refractario (no refractario, refractario a PI o IMiD, o refractario a ambos PI e IMiD).

En la fase 2 del estudio los pacientes recibieron daratumumab a la dosis de 16 mg/ kg, previamente seleccionada en la fase 1. Todos los pacientes recibieron medicación preventiva para evitar las RRP.

Se incluyeron pacientes con edad igual o mayor de 18 años con MM documentado y evidencia de progresión al régimen de tratamiento más reciente basado en los criterios del *International Myeloma Working Group* (IMWG), igualmente se exigió i) respuesta a al menos uno de los regímenes de tratamiento previo, ii) que los pacientes hubiesen recibido un agente alquilante sólo o en combinación con otros tratamientos y iii) que previamente hubiesen recibido al menos 3 líneas de tratamiento incluyendo un PI y un IMiD. Adicionalmente, se aceptó la inclusión de pacientes doblemente refractarios a un PI y a un IMiD con estado funcional ECOG < 3.

Se excluyeron a los pacientes tratados con daratumumab u otras terapias anti-CD38, a los que hubieran recibido cualquier terapia anti-MM en las dos semanas previas al día 1 del ciclo 1, también a los MM no secretores a menos que los niveles de cadenas ligeras libres en suero (SFLC) estuviesen elevados en la evaluación inicial, a los pacientes que hubiesen recibido un trasplante alogénico o autólogo en las 12 semanas anteriores al día 1 del ciclo 1 y también a los casos tratados con una dosis acumulada de corticosteroides igual o superior al equivalente a 140 mg de prednisona en las 2 semanas previas al día 1 del ciclo 1. Otros criterios de exclusión fueron el diagnóstico de otra neoplasia en los 5 años anteriores al día 1 del ciclo 1, y la afectación neuromeningea por MM.

La variable principal fue la TRG, definida como la proporción de pacientes que alcanzaron respuesta parcial (RP) o mejor. Las variables secundarias fueron: la duración de la respuesta (DR), definida como tiempo desde la respuesta inicial hasta progresión de la enfermedad; la supervivencia global (SG), definida como el tiempo desde la administración de la primera dosis de daratumumab hasta muerte por cualquier causa; la tasa de beneficio clínico (TBC), definida como la proporción de pacientes con respuesta mínima (RM) o mejor; el tiempo hasta respuesta, definida como el tiempo desde la primera dosis de daratumumab hasta la respuesta inicial (RP o mejor); la supervivencia libre de progresión (SLP), definida como el tiempo desde la primera dosis de daratumumab hasta la muerte o progresión; y el tiempo hasta progresión, definida como el número de días desde la primera dosis de daratumumab hasta progresión.

El análisis principal de eficacia se llevó a cabo en los pacientes que recibieron al menos una dosis de daratumumab. Para el cálculo de la TRG, los pacientes que no pudieron ser evaluables para respuesta se consideraron no respondedores. Para el análisis, los pacientes que pasaron de recibir 8 mg/ kg a 16 mg/ kg se incluyeron en el grupo de 8 mg/ kg. Las evaluaciones de la enfermedad se realizaron en un laboratorio central siguiendo los criterios IMWG.

Se elaboraron las curvas de Kaplan Meyer para el grupo de pacientes que recibió 16 mg/ kg de daratumumab, pero no se hicieron comparaciones estadísticas.

En total se aleatorizaron 124 pacientes en 26 centros en Canadá, España y Estados Unidos. De estos 18 recibieron daratumumab a 8 mg/ kg y 106 recibieron daratumumab a 16 mg/ kg. La mediana de la edad fue de 64,0 [31-84] años con un 46,8% de pacientes mayores de 64 años. El 51,6% de los casos fueron hombres y el 81,5% de raza blanca. Las tasas de ECOG 0,1 y 2 fueron 29,0%, 62,8% y 8,1%, respectivamente.

Los pacientes incluidos fueron previamente multitratados y altamente refractarios, con una mediana de 5 [2-14] líneas de tratamiento previas. El 80% de los pacientes había recibido previamente un TAPH. Los tratamientos previos incluyeron bortezomib (99%), lenalidomida (99%), pomalidomida (63%) y carfilzomib (50%). En el momento de la inclusión en el estudio, el 97% de los pacientes eran refractarios a la última línea de tratamiento, el 95% doble refractarios a un IP y a un fármaco IMiD, el 77% refractarios a agentes alquilantes, el 63% refractarios a pomalidomida y el 48% refractarios a carfilzomib.

En el momento del análisis, la mediana de la duración del seguimiento fue de 19,1 meses para el grupo que recibió 8 mg/ kg y de 14,7 meses para el grupo que recibió 16 mg/ kg. La tabla 1 describe los resultados de eficacia del análisis intermedio previsto basado en la evaluación realizada por el Comité de Revisión Independiente (CRI).

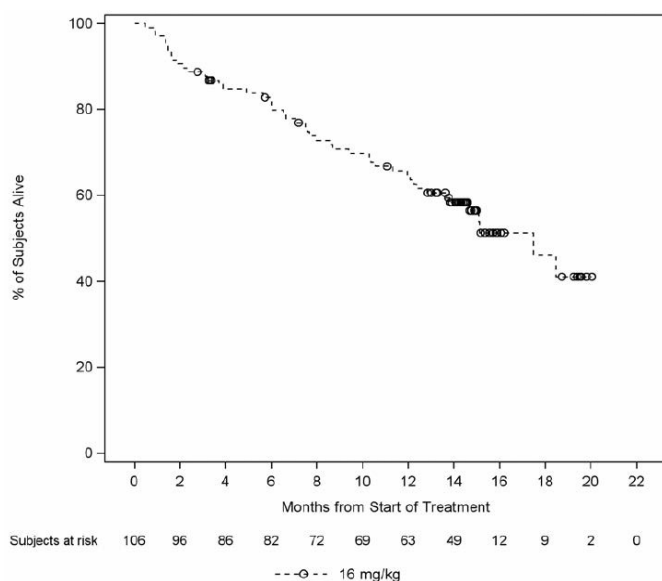
Tabla 1. Resultados de eficacia evaluados por el CRI para el estudio MMY2002

Criterios de valoración de la eficacia	DARZALEX 16 mg/kg N = 106
Tasa de respuesta global ¹ (TRG: RCe+RC+RPMB+RP) [n (%)] IC del 95% (%)	31 (29,2) (20,8; 38,9)
Respuesta completa estricta (RCe) [n (%)]	3 (2,8)
Respuesta completa (RC) [n]	0
Respuesta parcial muy buena (RPMB) [n (%)]	10 (9,4)
Respuesta parcial (RP) [n (%)]	18 (17,0)
Tasa de Beneficio Clínico (TRG + RM) [n (%)]	36 (34,0)
Mediana de la Duración de la Respuesta [meses (IC del 95%)]	7,4 (5,5; NE)
Mediana del Tiempo hasta la Respuesta [meses (intervalo)]	1 (0,9; 5,6)

¹ Criterio de valoración principal de la eficacia (criterios del Grupo de trabajo internacional sobre el mieloma) IC = intervalo de confianza; NE = no estimable; RM = respuesta mínima.

La mediana del tiempo a progresión en el grupo de pacientes que recibió daratumumab a 16 mg/ kg fue de 3,71 meses (IC 95%: 2,79–5,39). La tasa de pacientes libres de progresión de enfermedad a los 6 meses fue 37,4% (IC 95%: 27,6 – 47,2). La mediana de SLP fue de 3,65 meses (IC 95%: 2,76 – 4,63) y la SLP a 6 meses fue del 36,7% (IC 95%: 27,0%–46,4%). La mediana de SG, fue de 17,48 meses (IC 95%: 13,67–NE) mientras que la SG a los 6 meses alcanzó el 81,8% (IC 95%: 73,0% – 88,0%) (Figura 1).

Figura 1. Supervivencia Global en el estudio MMY2002 (análisis por intención de tratar)



El análisis de subgrupos mostró un TRG similar para todos los subgrupos analizados, independientemente del tipo de tratamiento previo; también el tiempo hasta la primera respuesta y su duración fue similar, con medianas de un mes (0,9– 5,6 meses), y 7,4 meses, en cada caso.

Estudio GEN 501

El estudio GEN 501 fue un ensayo fase 1/2, abierto, multicéntrico, no aleatorizado y de seguridad, dividido en 2 partes. Una fase de escalado de dosis y una fase 2 de un sólo brazo con múltiples cohortes, basada en las dosis establecidos en la primera parte (8,11).

En la fase 2 del ensayo se incluyeron pacientes diagnosticados de mieloma múltiple sintomático con un estado funcional ECOG 0– 2, una estimación de esperanza de vida superior a 3 meses y un MM refractario a 2 o más líneas de tratamiento previas, incluyendo inhibidores de proteasoma, agentes inmunomoduladores, quimioterapia o trasplante autólogo.

Los principales criterios de exclusión fueron un trasplante alogénico previo, valores de laboratorio alterados (citopenias, creatinina elevada, perfil bioquímico hepático anormal, serologías positivas para hepatitis B/C), la utilización de corticoesteroides a dosis superiores a 10 mg de prednisona o equivalente, antecedentes o coincidencia de otra neoplasia, afectación neuromeningea por MM, otras enfermedades cerebrovasculares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, neuropatía motora o sensorial grado ≥ 3 , infección severa no controlada, serología positiva para hepatitis B o VIH y enfermedad cardíaca relevante.

En la parte 1 de escalada de dosis, 10 cohortes recibieron dosis de 0,005 a 24 mg de daratumumab por kg de peso corporal, con un diseño 1+3 en las 2 cohortes con dosis inferiores, y 3 + 3 en cada uno de las 8 restantes. Ante un evento tóxico limitante de dosis en un paciente de las primeras 2 cohortes, o en uno de los tres casos que se incluyeron en las siguientes 8 cohortes, tres pacientes adicionales fueron tratados con la misma dosis. En esta fase todos los pacientes recibieron una predosis (el 10% de la dosis completa sin superar los 10 mg) antes de la dosis completa prevista. Después de la primera dosis completa, y un período de lavado de 3 semanas para evaluaciones de seguridad y farmacocinética, se administró una segunda predosis, seguida de seis infusiones completas semanales, cumpliendo un período total de tratamiento de 8 semanas.

En la 2ª fase del ensayo clínico, daratumumab se administró a dosis de 8 mg/ kg y 16 mg/ kg, con esquemas diferentes. En los programas A, B y C, los pacientes fueron tratados con daratumumab a 8 mg/ kg en ocho infusiones semanales seguidas de infusiones dos veces al mes durante 16 semanas. En los programas D y E, los pacientes fueron tratados con daratumumab a 16 mg/ kg; después de un período de lavado de 3 semanas para permitir la recogida de datos farmacocinéticos, se trataron semanalmente durante 7 semanas y posteriormente dos veces al mes durante 14 semanas. Los pacientes recibieron el tratamiento hasta progresión o antes si que se produjeron eventos tóxicos inmanejables. En los esquemas A y B los pacientes recibieron una predosis única de daratumumab de 10 mg antes de la primera infusión. En el esquema D la predosis fue opcional, aunque no fue utilizada.

La variable principal de eficacia fue la TRG. Las variables secundarias evaluadas fueron el tiempo hasta respuesta, el tiempo hasta mejor respuesta (tiempo desde la primera dosis de daratumumab hasta RP o mejor), la reducción de la proteína M en suero u orina, la reducción en la proporción de células plasmáticas de la médula ósea, la TBC, el tiempo hasta progresión y la SLP, DR y SG. La definición de las variables fue la misma que en el estudio MMY 2002.

Se llevó a cabo un análisis de estadística descriptiva con presentación de intervalos de confianza al 95%.

La parte 2 del estudio incluyó un total de 72 pacientes de los cuales 30 recibieron daratumumab a 8 mg/ kg y 42 a 16 mg/ kg. La mediana de la edad de los pacientes fue de 61,0 años (40,2% ≥ 65 años), con una puntuación ECOG de 0, 1, 2 en el 25,0%, 70,8% y 4,2%, respectivamente y una mediana de 4 líneas de tratamiento previas. El 74% de los pacientes había recibido previamente un TAPH. Los tratamientos previos incluyeron bortezomib (100%), lenalidomida (95%), pomalidomida (36%) y carfilzomib (19%). En el momento de la entrada en el ensayo el 76% de los pacientes eran refractarios a la última línea de tratamiento, el 64% eran refractarios a un IP y a un IMiD, el 60% eran refractarios a agentes alquilantes, el 36% eran refractarios a pomalidomida y el 17% eran refractarios a carfilzomib.

Con daratumumab a 16 mg/ kg la TRG fue del 36%, con una tasa de respuestas completas (RC) del 5% y la misma proporción de Muy Buenas Respuesta Parciales (MBRP). La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 1 mes (intervalo: de 0,5 a 3,2). En el tiempo de observación no se alcanzó la mediana de la duración de la respuesta (IC 95%: 5,6– NE). Tras una mediana de seguimiento de 15,2 meses tampoco se había alcanzado la mediana de SG (IC del 95%: 19,9 meses; NA, pacientes vivos: 74%).

Ningún subgrupo obtuvo valores de TRG significativamente distintos al resultado para la serie global. La TRO fue del 30%, 28% y 29%, en los pacientes refractarios a PI/IMiD, a pomalidomida y a carfilzomib, en cada caso.

Se ha publicado un análisis combinado MMY2002 y GEN501 incluyendo los 94 pacientes que recibieron daratumumab a 16 mg/kg en ambos estudios. En este subgrupo la tasa de respuesta global (ORR) alcanzó el 31,1% y la mediana de SG 20,07 meses (IC95% 16,62 – NE).

Seguridad

Los resultados de seguridad de daratumumab en monoterapia derivan de tres ensayos clínicos abiertos que en conjunto incluyeron 156 pacientes con MM en recaída y refractarios tratados con daratumumab a 16 mg/ kg. La mediana de la duración del tratamiento con daratumumab fue de 3,3 meses, y el tratamiento más prolongado se había mantenido durante 20 meses (8, 10, 11).

Durante el tratamiento con daratumumab los efectos secundarios más frecuentes fueron fatiga (38%), náuseas (26%), anemia (25%), neutropenia (22%), dolor de espalda (21%), tos y trombopenia (20%), y reacciones relacionadas con la perfusión (48%). Estas últimas incluyeron ($\geq 5\%$ en todos ellos): congestión nasal, tos, escalofríos, rinitis, irritación de la garganta, sensación disnea, náuseas, broncoespasmo (2,6%), hipertensión (1,3%) e hipoxia (1,3%).

La mediana del tiempo hasta la aparición de una reacción fue de 1,5 horas (intervalo: de 0,02 a 9,3 horas). La mediana de la duración de la perfusión para la primera, la segunda y subsiguientes perfusiones fue de 7,0, 4,6 y 3,4 horas respectivamente. La disminución del tiempo de perfusión indica que daratumumab fue bien tolerado en lo que respecta a las RRP.

Otras reacciones adversas de interés son infecciones y neoplasias secundarias. Las reacciones adversas grado 3-4 que se dieron de forma más frecuente fueron anemia (17%), trombocitopenia (14%), neutropenia (12%), linfopenia (6%), neumonía (6%), hipertensión (4%), dolor de espalda (2%) y cansancio (2%). Entre los 156 pacientes que recibieron 16mg/kg de daratumumab, el 32% experimentó acontecimientos adversos graves. Los más comunes fueron neumonía (6%), deterioro físico general (3%), fiebre (6%) e hipercalcemia (3%). El 2% falleció a causa de un acontecimiento adverso y el 22,4% por progresión de la enfermedad. Un 4% de los pacientes discontinuaron el tratamiento a causa de los acontecimientos adversos.

En el análisis intermedio del estudio MMY3003 el 47,7% de los pacientes presentaron RRP. Los efectos adversos grado 3 o 4 más comunes durante el tratamiento fueron neutropenia (51,9% vs. 37%, en el grupo experimental y control respectivamente), trombocitopenia (12,7 vs. 13,5%) y anemia (12,4% vs. 19,6%). En el estudio MMY3004 el 45% de los pacientes en el grupo de daratumumab presentaron alguna RRP y entre los efectos adversos grado 3-4 la trombopenia se produjo en el 45,5% de los pacientes del grupo tratado con daratumumab frente al 32,9% en el grupo control, los porcentajes de neutropenia fueron 2,8% y 4,2%, respectivamente.

DISCUSIÓN

Los tratamientos disponibles para el MM han progresado de forma considerable en los últimos años. Actualmente, se acepta para el tratamiento inicial de la enfermedad el empleo de PI y/o IMiD, seguido de trasplante de células autólogas (ASCT) en los casos en los que sea posible. En Europa, bortezomib, talidomida y lenalidomida son los fármacos más utilizados en regímenes de combinación para el tratamiento del MM. El inhibidor de proteosoma carfilzomib y el anticuerpo monoclonal elotuzumab ambos en combinación con lenalidomida y dexametasona fueron aprobados para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos una terapia previa (12, 13). El objetivo de estas terapias es el control de la enfermedad ya que la mayoría de los pacientes terminan recayendo.

La elección de la terapia tras la recaída dependerá de parámetros como la edad del paciente, su estado funcional, las comorbilidades, el tipo de tratamiento previo, su eficacia y tolerancia, las opciones de tratamiento que queden disponibles y sobre todo la duración de la respuesta previa, que en muchos casos condiciona la posibilidad o no de intentar retratamientos con fármacos ya utilizados. En cualquier caso, los pacientes sometidos ya a varias líneas de tratamiento previas y/o refractarios a PI y a IMiD presentan un pronóstico muy pobre y es difícil que vuelvan a tener una remisión duradera de la enfermedad.

En este contexto, en los pacientes que han recibido al menos 2 terapias previas, incluyendo bortezomib y un IMiD y que presentan

recaídas precoces o enfermedad refractaria, pomalidomida en combinación con dexametasona y en menor medida panobinostat (en combinación con bortezomib y dexametasona) son dos alternativas a considerar (14, 15). Recientemente, carfilzomib ha sido incorporado al arsenal terapéutico para el tratamiento de pacientes refractarios o en recaída tratados al menos con una línea previa (16).

Los pacientes incluidos en los ensayos clínicos con daratumumab habían agotado la mayoría de las opciones de tratamiento descritas anteriormente, disponiendo de escasas o nulas posibilidades terapéuticas. En esta fase de la enfermedad las alternativas son escasas, básicamente poliquimioterapia y esteroides con medianas de supervivencia inferiores a un año (5). Los pacientes no sólo fueron refractarios a bortezomib y lenalidomida, sino que en gran medida también fueron refractarios a nuevas terapias. El 63% eran refractarios a pomalidomida y el 48% a carfilzomib, lo cual, con los datos actualmente disponibles posicionaría a daratumumab fases muy avanzadas de tratamiento.

En un estudio abierto fase III (n=315) se 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. Es importante tener en cuenta que carfilzomib no está indicado para su administración en monoterapia en este tipo de pacientes por lo que no puede ser considerado un comparador de daratumumab. Sin embargo, merece la pena el análisis de este estudio para tratar de valorar la magnitud del efecto de daratumumab (17).

En este ensayo clínico todos los pacientes habían recibido un agente alquilante, bortezomib, un IMiD y un corticosteroide. Un total de 66,3% habían recibido un trasplante previo. Un total de 99,7% de los pacientes fueron refractarios al régimen previo 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), aunque carfilzomib sí mejoró la tasa de respuesta globales y la duración de las respuestas. Si observamos los resultados del estudio anterior con los del ensayo clínico MMY2002, daratumumab podría tener un perfil de eficacia superior dado que la mediana de SG para el estudio con daratumumab fue de 17,48 meses (IC 95%: 13,67 – NE). Por otro lado en el estudio GEN 501, tras una mediana de duración de seguimiento de 15,2 meses no se alcanzó la mediana de SG para daratumumab siendo el límite inferior del IC 95% 19,9 meses. Sin embargo, hay que tener en cuenta las limitaciones intrínsecas a una comparación de resultados de distintos ensayos clínicos cuyos criterios de inclusión no fueron exactamente similares.

Por otro lado, en el estudio equivalente fase III con pomalidomida +/- dexametasona y una población de pacientes análoga a la incluida en los estudios de daratumumab, pomalidomida más dexametasona obtuvo una tasa de respuesta del 31% de las que el 1% fue RC y el 5% MBRP; en este ensayo la mediana de PFS alcanzó 4,3 meses y la SG 12,7 (CI 95%: 10,4–15,5]. Por su parte, daratumumab obtuvo una TRG del 29,2%, 6% de RC, MBRP en el 9,4% de los casos (MMY2002), si bien, los pacientes previamente refractarios a pomalidomida, obtuvieron un tasa de respuestas del 28% – 33% (MMY2002 y GEN501) con una mediana de la duración de 7,4 meses. Como ya se ha referido con daratumumab la mediana de SG en el estudio MMY2002 alcanzó los 17,48 meses.

Daratumumab ha recibido una autorización condicional. Los ensayos clínicos considerados para la autorización fueron dos

ensayos fase II, abiertos y carentes de comparador en los que la variable principal fue la TRG. Estos estudios mostraron resultados preliminares de eficacia y seguridad con TRG del 31% y del 36%. Sin embargo, en estos estudios la ausencia de comparador dificulta la interpretación de los resultados y por tanto de magnitud de la eficacia relacionada con daratumumab.

El titular de autorización de comercialización deberá aportar los resultados finales de los estudios fase III activos, MMY3004 y el MMY3003, en combinación con dexametasona y con bortezomib y lenalidomida respectivamente. Estos ensayos clínicos, cuya fecha de publicación se estima para diciembre de 2016 y septiembre de 2017 representan el compromiso del titular de autorización de comercialización con el CHMP para mostrar evidencia de la eficacia y seguridad de daratumumab en combinación en líneas anteriores de tratamiento.

CONCLUSIÓN

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 cardíaco, 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.

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 daratumumab (Darzalex). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR - Product Information/human/004077/WC500207296.pdf. Acceso: agosto 2016.
8. European Public Assessment Report de daratumumab (Darzalex). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Public assessment report/human/004077/WC500207295.pdf. Acceso: agosto 2016.
9. De Weers M, Tai YT, van der Veer MS, et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. *J Immunol*. 2011 Feb 1;186(3):1840-8.
10. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1551-60.
11. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015 Sep 24;373(13):1207-19.
12. Ficha Técnica de carfilzomib (Kyprolis). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR - Product Information/human/003790/WC500197692.pdf. Acceso: agosto 2016.
13. Ficha Técnica elotuzumab (Empliciti). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR - Product Information/human/003967/WC500206673.pdf. Acceso: agosto 2016.
14. Ficha Técnica de pomalidomida (Imnovid). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR - Product Information/human/002682/WC500147717.pdf. Acceso: agosto 2016.
15. Ficha Técnica de panobinostat (Farydak). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR - Product Information/human/003725/WC500193298.pdf. Acceso: agosto 2016.



16. European Public Assessment Report carfilzomib (Kyprolis).
Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003790/WC500197694.pdf.
Acceso agosto 2016.
17. European Public Assessment Report pomalidomida (Imnovid).
Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/002682/WC500208588.pdf.
Acceso enero 2017.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

Comunidad Autónoma de Castilla La Mancha

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Asociación Española de afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia y la Comunidad Española de Pacientes con Mieloma Múltiple han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.