



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N. ° 019-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DE DARATUMUMAB (MONOTERAPIA) EN
EL TRATAMIENTO DE MIELOMA MÚLTIPLE REFRACTARIO DEL
SUBTIPO DEL MIELOMA REFRACTARIO Y RECAÍDA (ALTAMENTE
TRATADO), CON USO DE INHIBIDORES DE PROTEOSOMA
(BORTEZOMIB) Y UN AGENTE INMUNOMODULADOR
(LENALIDOMIDA) Y PROGRESIÓN A LA ENFERMEDAD CON EL
ÚLTIMO TRATAMIENTO**

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Mayo, 2018



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD.
4. Yuani Miriam Román Morillo - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. Celina Herrera Cuntti – Médica Hematóloga, Hospital Guillermo Almenara Irigoyen – ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de daratumumab (monoterapia) en el tratamiento de mieloma múltiple refractario del subtipo del mieloma refractario y recaída (altamente tratado), con uso de inhibidores de proteasoma (bortezomib) y un agente inmunomodulador (lenalidomida) y progresión a la enfermedad con el último tratamiento. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 019-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú, 2018.

LISTA DE ABREVIATURAS

AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AI	Agente inmunomodulador
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDF	Cancer Drugs Fund
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
EA	Eventos adversos
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Fluorescence in-situ hybridisation
GPC	Guías de Práctica Clínica
HR	Hazard ratio
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
IP	Inhibidor de proteosoma
ISS	International Staging System
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
MAIC	Matching-adjusted indirect comparisons
MM	Mieloma múltiple
MM-RR	Mieloma múltiple refractario y recurrente
RS	Revisión Sistemática
SG	Sobrevida Global
SLP	Sobrevida libre de progresión
TCH	Trasplante de células hematopoyéticas
TRG	Tasa de respuesta global

CONTENIDO

<u>I. RESUMEN EJECUTIVO</u>	5
<u>II. INTRODUCCIÓN</u>	8
A. <u>ANTECEDENTES</u>	8
B. <u>ASPECTOS GENERALES</u>	9
C. <u>TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS: DARATAMUMAB</u>	10
<u>III. METODOLOGÍA</u>	12
A. <u>ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</u>	12
B. <u>CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD</u>	12
C. <u>TÉRMINOS DE BÚSQUEDA</u>	12
<u>IV. RESULTADOS</u>	13
A. <u>SINOPSIS DE LA EVIDENCIA</u>	13
B. <u>DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA</u>	14
i. <u>GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA</u>	14
ii. <u>EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS</u>	16
iii. <u>ESTUDIOS PRIMARIOS</u>	22
iv. <u>ESTUDIOS EN PROGRESO</u>	26
<u>V. DISCUSIÓN</u>	27
<u>VI. CONCLUSIONES</u>	31
<u>VII. RECOMENDACIONES</u>	33
<u>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	34

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La mayoría de pacientes afectados con mieloma múltiple (MM) eventualmente recaerán después de un primer tratamiento inicial, requiriendo de tratamientos adicionales consecutivos. Las opciones de tratamiento disponibles en la institución incluyen a talidomida, corticoides, agentes alquilantes, quimioterapia a altas dosis, trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, bortezomib y lenalidomida.
- En un reciente dictamen, el IETSI no aprobó el uso de pomalidomida en combinación con dexametasona a dosis bajas, en pacientes que fallaron tanto a bortezomib como a lenalidomida debido a que la evidencia mostró una diferencia marginal en la sobrevida global (SG) y sobrevida libre de progresión (SLP) y a costa de un mayor riesgo de eventos adversos, en comparación a dexametasona a dosis altas.
- El presente dictamen tiene como objetivo evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia clínica y perfil de toxicidad de daratumumab en pacientes adultos con MM refractario y recurrente (MM-RR), que hayan sido tratados previamente con un inhibidor de proteosoma (IP) (bortezomib) y un agente inmunomodulador (AI) (lenalidomida) y que hayan demostrado progresión de la enfermedad con el último tratamiento.
- La evidencia disponible de la eficacia clínica de daratumumab en pacientes con MM-RR que han fallado o son refractarios a un IP y un AI, procede de dos ensayos de fase II (Lonial 2016 (estudio SIRIUS) y Lokhorst 2015) y abiertos que evaluaron dosis diferentes en múltiples etapas y sin un grupo de comparación, cuyo objetivo primario era examinar la tolerabilidad y la respuesta objetiva global. Después de una mediana de seguimiento de 31 meses, la SG se estimó en 18.6 meses y la SLP en 3.7 meses.
- Existen limitaciones importantes en la evidencia disponible de la eficacia clínica de daratumumab. Los datos provenían de estudios pequeños de un solo brazo, en un número limitado de pacientes y las poblaciones de ambos ensayos eran disímiles lo cual hace inapropiado el uso de sus datos agregados. Al no existir un grupo comparador, se desconoce cuál es el beneficio clínico relativo de daratumumab. Incluso las comparaciones indirectas realizadas por el grupo evaluador de Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE, por sus siglas en inglés) presentaron gran incertidumbre revelando las limitaciones cuando se intentó derivar la eficacia clínica relativa a partir de estudios de un solo brazo.

- Además, la forma de presentación del estudio de Lonial et al., incrementa la incertidumbre respecto al uso de daratumumab. Ya que hubo una importante proporción de pacientes que recibieron varias líneas de tratamientos después de progresar con daratumumab. La información respecto al número y naturaleza de estos tratamientos, que incluyen tratamientos previamente recibidos (disponibles en la institución), no está disponible en el artículo publicado. Se conoce estos datos a partir del documento de Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS) de NICE. Otro aspecto no aclarado por los autores del estudio fue el número promedio de dosis de daratumumab que los pacientes recibieron y toleraron. Por último, no existen estudios que brinden información de las propiedades farmacocinéticas de daratumumab en pacientes con insuficiencia renal o hepática.
- Aunque la ETS realizada por NICE recomienda el uso de daratumumab, esta recomendación está condicionada a la aplicación de un descuento confidencial en su precio. Debido a que la eficacia clínica relativa de daratumumab en comparación con las opciones disponibles tenía un alto grado de incertidumbre, los estimados de costo-efectividad no eran confiables y no permitían una clara interpretación de los análisis. Se debe agregar también que, aunque se intentó evaluar si daratumumab cumplía con los criterios de “*end of life treatment*”, una especificación que permite que medicamentos con evidencia limitada puedan ser aprobados, no se pudo determinar con la evidencia disponible, que daratumumab extendiera la vida en tres meses. Por ello, la aplicación de un descuento en el precio era necesario para compensar la incertidumbre de la eficacia clínica de daratumumab.
- Respecto al perfil de seguridad de daratumumab, se observó una importante toxicidad de la médula ósea (23 - 33 %), los cuales fueron en su mayoría de severidad suficiente para requerir una intervención. Daratumumab estuvo también asociado con un importante porcentaje de efectos adversos serios (30 %), los cuales no fueron descritos en el estudio de Lonial et al., 2016, pero en el ensayo previo (Lokhorst et al., 2015) se menciona que los eventos serios más frecuentes fueron las infecciones.
- El balance riesgo beneficio del uso de daratumumab no se puede determinar dado que existe un alto grado de incertidumbre acerca de su beneficio clínico, mientras que muestra un riesgo importante de eventos adversos serios. Asimismo, la inversión de los limitados recursos en esta tecnología tiene un alto riesgo de no tener un perfil de costo-oportunidad favorable, lo que significa que su financiación retrasaría o limitaría el financiamiento de otras intervenciones con claro beneficio en la población.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de daratumumab en pacientes adultos con mieloma múltiple refractario y recaída altamente tratado que hayan sido tratados previamente con un inhibidor de proteosoma (bortezomib) y un agente inmunomodulador (lenalidomida) y que hayan demostrado progresión de la enfermedad con el último tratamiento.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación del uso de daratumumab para el tratamiento de mieloma múltiple refractario del subtipo del mieloma refractario y recaída (altamente tratado), con uso de inhibidores de proteosoma (bortezomib) y un agente inmunomodulador (lenalidomida) y progresión a la enfermedad con el último tratamiento. Se realiza esta evaluación a solicitud de los siguientes especialistas: Dr. Daniel Rubén Del Carpio Jayo y Dr. José Luis Untama Flores, médicos hematólogos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, quienes a través del Comité Farmacoterapéutico del hospital y siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso del producto farmacéutico daratumumab no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según las siguientes preguntas PICO:

Red prestacional Rebagliati

Pregunta N.° 1

P	Paciente con diagnóstico de mieloma múltiple post trasplante de medula ósea autólogo e insuficiencia renal en HD en recaída/refractario al uso de bortezomib y combinaciones, talidomida/ lenalidomida en combinaciones
I	Daratumumab 960 mg dosis. ev.
C	No hay comparador disponible en EsSalud dexametasona a altas dosis (tratamiento paliativo)
O	Incrementar sobrevida libre de progresión. Incrementar sobrevida global

Pregunta N.° 2

P	Paciente con diagnóstico de mieloma múltiple post trasplante de medula ósea autólogo en recaída/refractario al uso de bortezomib y combinaciones, talidomida/lenalidomida en combinaciones y poliquimioterapia (DTPACE)
I	Daratumumab dosis. ev.
C	No hay comparador disponible en EsSalud dexametasona a altas dosis (tratamiento paliativo)
O	Incrementar sobrevida libre de progresión.

Incrementar sobrevida global

Pregunta N.º 3

P	Paciente con mieloma múltiple recaída/refractario a esquemas con inmunomoduladores talidomida/lenalidomida y bortezomib
I	Daratumumab
C	No hay comparador aprobado en EsSalud
O	Tasa de respuesta, sobrevida libre de progresión, sobrevida global

Luego de la revisión del expediente durante una reunión técnica realizada con los médicos especialistas y los representantes del equipo evaluador del IETSI; se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que inspiró la solicitud y las de otros pacientes con la misma condición clínica. Esta pregunta PICO además facilitará la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, reduciendo el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es:

P	Pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple refractario del subtipo de mieloma refractario y recaída altamente tratados que hayan recibido inhibidores de proteosoma (brotezomib) y un agente inmunomodulador (lenalidomida) con progresión a la enfermedad en el último tratamiento
I	Daratumumab 16 mg/k monoterapia
C	Mejor terapia de soporte
O	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Tasa de respuesta global Calidad de vida Eventos adversos

B. ASPECTOS GENERALES

El mieloma múltiple (MM) se caracteriza por una proliferación neoplásica de un clon único de células plasmáticas que producen una inmunoglobulina monoclonal (paraproteína). El MM se acompaña de la presencia de alguna disfunción de un órgano (por ej., anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal, infección y lesiones del esqueleto) atribuidas al clon maligno. En general, la enfermedad es tratable pero rara vez curable.

Casi la mayoría de los pacientes con MM que sobreviven después del tratamiento inicial recaerán eventualmente y requerirán de tratamientos adicionales. Las opciones terapéuticas para los pacientes con MM refractario o con recaídas (recurrente), incluyen el trasplante de células hematopoyéticas (TCH), un reto con el régimen quimioterapéutico previo, o el uso de un nuevo régimen. Para determinar la elección del tratamiento a seguir se consideran la estratificación de la enfermedad (riesgo alto o estándar), los tratamientos anteriores y la duración de la respuesta a esos tratamientos.

En EsSalud se dispone de bortezomib y lenalidomida como opciones de tratamiento después de la primera y subsecuente recaídas. Recientemente, no se aprobó el uso de pomalidomida en pacientes con mieloma múltiple que han fallado a tratamiento con lenalidomida y bortezomib, trasplantados o no trasplantados (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 053-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018). La no aprobación se debió a que el balance riesgo-beneficio del uso de pomalidomida era incierto. La evidencia mostró solo una diferencia marginal sobre la SLP y la SG entre pomalidomida en combinación con dexametasona en bajas dosis y dexametasona en altas dosis, y asociado con una mayor frecuencia de eventos adversos en el grupo de pomalidomida.

El presente dictamen tiene como objetivo evaluar toda la evidencia disponible acerca de la eficacia clínica y perfil de toxicidad del uso de daratumumab, como monoterapia, en pacientes adultos con MM refractario y recaída (altamente tratado) y que hayan sido tratados previamente con un inhibidor de proteosoma (bortezomib) y un agente inmunomodulador (lenalidomida) y que hayan demostrado progresión de la enfermedad con el último tratamiento.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: DARATAMUMAB

Daratumumab (Darzalex, Janssen) es un anticuerpo monoclonal humanizado que se dirige a la proteína CD38. Este es una glicoproteína de transmembrana que se encuentra en grandes cantidades en las células de mieloma múltiple y en las células linfoides normales, independientemente de la enfermedad. Al unirse a CD38 activa el sistema inmunitario propio del paciente e induce la lisis de las células tumorales mediante citotoxicidad dependiente del complemento, citotoxicidad mediado por anticuerpos y fagocitosis, y de esa manera mata a las células del MM.

Se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada des 16 mg/kg cada semana desde la semana 1 a la 8, y luego cada dos semanas desde la semana 9 hasta la 24 y luego cada cuatro semanas desde la semana 25 hasta progresión de la enfermedad.

La indicación para la cual está autorizado por la Administración de Drogas y Medicamentos (FDA, su sigla del inglés) de los Estados Unidos y la Agencia Europea

de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés) es el tratamiento de pacientes adultos con MM refractario y recurrente, y que hayan sido tratados previamente con un IP y un IM, y que hayan demostrado progresión de la enfermedad con el último tratamiento.

Según la página del Observatorio de Precios de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – DIGEMID, Darzalex está disponible a un precio de S/ 2226.18 por cada vial de 100 mg y a un precio de S/ 8904.60. por cada vial de 400 mg (DIGEMID, 2018). Por lo tanto, tomando en consideración la dosis de 16 mg/Kg, un paciente de 60 kg requerirá de 10 viales de 100 mg o de 2.4 viales de 400 mg para la administración de una dosis. Para recibir las dosis semanales hasta la semana 8 (ciclos 1 y 2), se requerirían de 80 viales de 100 mg o de 19.2 viales de 400 mg; y para las dosis de los ciclos 3 y 4, se requerirían de 40 viales de 100 mg o 10 viales de 400 mg. En total, para un tratamiento de 4 ciclos (4 meses) de un paciente de 60 kg se requerirían de 120 viales de 100 mg o 30 viales de 400 mg, el costo sería de S/ 267,141.6 o S/ 267,138 según viales de 100 o 400 mg, respectivamente por paciente.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de daratumumab en pacientes adultos con MM refractario y recurrente, y que hayan sido altamente tratados previamente con un inhibidor de proteosoma (bortezomib) y un agente inmunomodulador (lenalidomida) y que hayan demostrado progresión de la enfermedad con el último tratamiento. Esta búsqueda se realizó utilizando los metabuscadores: *Translating Research into Practice* (TRIPDATABASE), *National Library of Medicine* (Pubmed-Medline) y *Health Systems Evidence*. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como la *Cochrane Group*, *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *the Agency for Health care Research and Quality* (AHRQ), *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) y *The Scottish Medicines Consortium* (SMC). Esta búsqueda se completó ingresando a la página web www.clinicaltrials.gov, para así poder identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. En el caso que las RS identificadas en la presente evaluación fueran de baja calidad o no solo incluyeran ensayos clínicos de fase III, se optó extraer y evaluar de forma independiente los ensayos clínicos de fase III identificados en dichas RS.

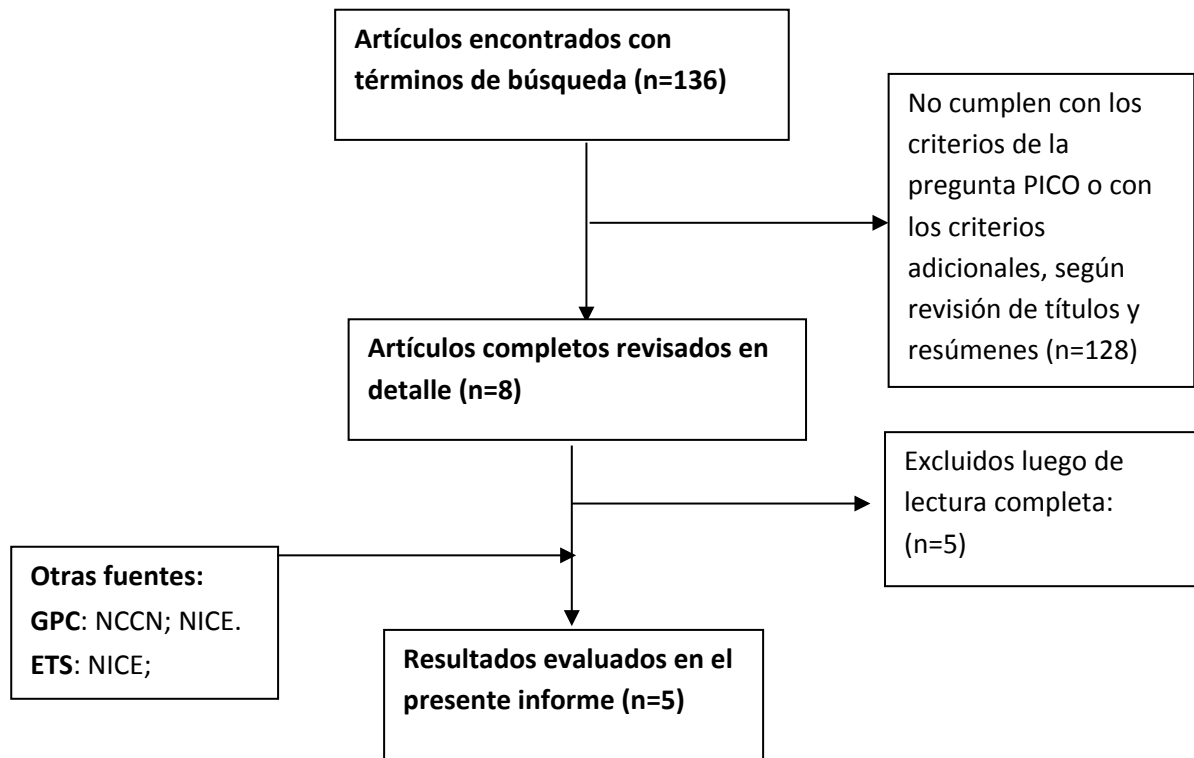
C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible (tomando en cuenta la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad), los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés, la intervención y el diseño del estudio. Para ello se utilizaron términos Mesh, lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador.

- **Mieloma Múltiple**: Multiple Myelomas, Myeloma, Multiple, Myeloma, Plasma-Cell, Plasma-Cell Myeloma, Myelomatosis, Myelomatoses.
- **Daratumumab**: daratumumab.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el sustento del uso de daratumumab en pacientes adultos con MM refractario y recaída altamente tratados y que hayan sido tratados previamente con un inhibidor de proteosoma (bortezomib) y un agente inmunomodulador (lenalidomida) y que hayan demostrado progresión de la enfermedad con el último tratamiento.

Guías de práctica clínica

Documentos incluidos

- NICE-2016- Myeloma: diagnosis and management.
- ESMO-2017-Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.

Evaluaciones de tecnología sanitaria

Documentos incluidos

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – “Daratumumab monotherapy for treating relapsed and refractory multiple myeloma”.

Estudios primarios

Documentos incluidos

- Lonial 2016 - Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial.
- Lokhorst 2015 - Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

NICE-2016- Myeloma: diagnosis and management. 10 February 2016

En esta GPC se describe de manera clara las recomendaciones disponibles para el tratamiento de primera, segunda y tercera línea, mencionando que esta guía se complementa con las recomendaciones en ETS disponibles en NICE.

Para el tratamiento de primera línea se recomienda el uso de bortezomib en combinación con dexametasona o en combinación con talidomida y dexametasona como tratamiento de inducción en pacientes no tratados anteriormente y que son elegibles para quimioterapia (QT) de alta dosis + TCH. En pacientes para quienes se considera inapropiado el uso de QT de alta dosis y TCH, se recomienda el uso de talidomida en combinación con un agente alquilante y un corticoide. Otro régimen recomendado es bortezomib en combinación con un agente alquilante y corticoide si el paciente no puede tolerar o tiene contraindicación para el uso de talidomida.

Para el tratamiento de la primera recaída (segunda línea) se recomienda el uso de la monoterapia con bortezomib. En esta fase se puede reconsiderar un segundo TCH si el paciente tuvo una buena respuesta al primer TCH (autólogo), tiene un bajo estadio del Sistema Internacional de Estadificación (ISS, por sus siglas en inglés), no ha recibido muchos tratamientos previos, está en buen estado general, y no obtuvo resultados adversos en la hibridación fluorescente *in situ* (FISH, por sus siglas en inglés).

Como tercera línea de tratamiento o subsecuente se recomienda el uso de lenalidomida en combinación con dexametasona. En esta guía solo se ha incluido una opción de tratamiento como tercera línea o subsecuente. Se hace referencia a una ETS que no recomienda el uso de pomalidomida. Sin embargo, en una versión recientemente actualizada de esta ETS, sí recomienda el uso de pomalidomida como cuarta línea de tratamiento. Pero que, debido a limitaciones metodológicas en la evidencia clínica, su recomendación está condicionada a la aplicación de un descuento en su precio.

Según las recomendaciones de NICE, las líneas de tratamiento consecutivo para el tratamiento del MM recurrente o refractario disponibles en el Servicio Nacional de Salud (NHS, por sus siglas en inglés) se pueden resumir en las siguientes:

Primera línea: talidomida (un inmunomodulador) o bortezomib (inhibidor de proteosoma) + un agente alquilante (por ejemplo, melfalan o clorambucil) + corticoide.

Segunda línea: monoterapia con bortezomib.

Tercera línea: lenalidomida.

Cuarta línea: Panobinostat + bortezomib + dexametasona.

Pomalidomida + dexametasona.

Bendamustina.

En esta guía se recomienda el uso de daratumumab como una opción más de tratamiento de cuarta línea. Su recomendación está condicionada a la aplicación de un descuento en su precio, acordado de manera confidencial con el fabricante, debido a limitaciones metodológicas en su evidencia clínica.

ESMO 2017 Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Esta guía menciona a los agentes que recientemente han sido autorizados por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) para el tratamiento del MM-RR con al menos dos tratamientos previos, que incluyan un IP (bortezomib) y un AI (lenalidomida).

En esta guía, las recomendaciones de uso de pomalidomida y daratumumab han sido graduadas como II A, que implica que son fuertemente recomendados debido a que sus revisores consideraron que existe fuerte evidencia de un beneficio clínico importante. Sin embargo, la evidencia que proporcionan los desarrolladores de esta

guía no son apropiadas, en términos de metodología, para derivar tal fuerza de recomendación. En el caso de pomalidomida, se referencia un ECA de fase III y abierto que evaluó los efectos adicionales de agregar pomalidomida al tratamiento con dexametasona, es decir no fue comparado con otro tratamiento activo o placebo (San Miguel 2013). En el caso de daratumumab, se ha referenciado un estudio secundario que agrega los datos de los dos únicos ensayos de fase II sin grupo comparador que tiene daratumumab, en el que la similitud de las poblaciones es incierta (Usmani 2016).

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – “Daratumumab monotherapy for treating relapsed and refractory multiple myeloma” March 2018

En esta ETS se recomienda el uso de la monoterapia con daratumumab, pero debido a limitaciones en la evidencia sobre su efectividad clínica, su aprobación está condicionada a la aplicación del descuento en su precio acordado de manera confidencial. Su recomendación de uso está situada como una opción de cuarta línea de tratamiento adicional, en pacientes adultos con MM recurrente y refractario múltiple y que han recibido al menos tres tratamientos previos incluyendo un inhibidor de proteosoma (IP) y un inmunomodulador (IM).

La evidencia de la eficacia clínica de daratumumab provino de dos ensayos pequeños y de brazo único: MMY2002 (Lonial et al., 2016) y GEN501 (Lokhorst 2015). Estos estudios serán descritos en la sección de estudios primarios, pero brevemente se señalan sus características principales. El estudio MMY2002 (n=124) fue un ensayo de fase II de un solo brazo que evaluó dos dosis diferentes de daratumumab (8 y 16 mg/kg). El estudio GEN501 (n=72) fue un ensayo de fase I/II que evaluó dosis progresivas de daratumumab. En general, del total de 196 pacientes incluidos, fueron 148 quienes recibieron la dosis autorizada (16 mg/kg). Los desenlaces principales fueron la tasa de respuesta global (TRG) y la toxicidad en ambos estudios respectivamente. La SLP y SG fueron evaluadas de manera secundaria.

El comité evaluador de NICE resaltó que existían limitaciones en la calidad y validez de la evidencia disponible, lo cual significaba que la efectividad clínica de daratumumab no podía ser interpretada completamente. Estas limitaciones se presentan a continuación:

1. Los datos se limitaban a ensayos de un solo brazo.
2. Un número pequeño de pacientes recibieron la dosis aprobada de daratumumab.

3. Datos inmaduros de la supervivencia global (un 42 % de la población seguían vivos).
4. Discrepancia entre las poblaciones de los dos ensayos de daratumumab, MMY2002 y GEN501.
5. Pobre generalización de los resultados de los ensayos a los pacientes que recibirían daratumumab en el sistema de salud Inglés debido a diferencias en:
 - Tratamientos recibidos antes de daratumumab.
 - Tratamientos recibidos después de daratumumab y su efecto confusor respectivo.
 - El buen estado general de los pacientes.
6. Alto grado de incertidumbre en los estimados de efectos relativos producidos con los análisis de comparaciones indirectas ajustadas por pareamiento (MAIC, por sus siglas en inglés) relacionados con:
 - El número de características ajustadas.
 - Falta de validación cruzada de los estimados usando el MAIC con otras fuentes.

Todas estas limitaciones metodológicas afectaron la calidad y validez de los resultados presentados en estos ensayos, por lo que la evaluación del comité revisor de NICE consideró que la evidencia respecto a la eficacia de daratumumab tenía un alto grado de incertidumbre y no podía ser interpretada. Asimismo, debido a que el análisis económico se sustentaba en esta evidencia, sus resultados fueron muy inciertos y la conclusión del grupo de NICE fue que el uso de daratumumab no era costo-efectivo. Es por ello, que la recomendación a favor del uso de daratumumab se condicionó a una reducción en su precio de adquisición, cuya magnitud es desconocida por ser de acuerdo confidencial entre la compañía fabricante y el NHS.

A continuación, se describen en mayor detalle varias de las limitaciones metodológicas presentadas y que fueron señaladas por los revisores de NICE:

Tratamientos previos

Los revisores de NICE destacaron que la población incluida en los ensayos no era representativa de la población potencialmente beneficiaria del NHS y por lo tanto era incierta la generalización de sus resultados. Los pacientes habían recibido tratamientos que no estaban disponibles en NHS (como carfilzomib), otros pacientes habían recibido regímenes que están recomendados como cuarta línea o subsecuentes, es decir después de uso de lenalidomida y bortezomib, y son los comparadores de daratumumab (como pomalidomida + dexametasona). Menos de la mitad de los pacientes incluidos habían sido tratados con talidomida (MMY2002= 47 %, GEN501= 45 %), cuando este régimen es el tratamiento de primera línea recomendado en la GPC de NICE y otras guías. Según la opinión de los expertos clínicos, estas proporciones infra-representaban la proporción de pacientes en el NHS quienes serían tratados previamente con talidomida. Además, se destacó que los

pacientes de los ensayos recibieron una mediana de 5 y 4 tratamientos previos, con pacientes que habían recibido unos pocos, como dos líneas, así como otros que recibieron tantos como 14 líneas de tratamiento. Debido a estas incongruencias en los tratamientos previos, el comité evaluador de NICE concluyó que era incierta la generalización del efecto de daratumumab a la práctica clínica del NHS.

Tratamientos posteriores al uso de daratumumab

Los revisores de NICE notaron que una alta proporción de pacientes en los dos estudios habían recibido otros tratamientos después de recibir daratumumab, el 71 % de los pacientes en el estudio MMY2002 y el 76 % en el estudio GEN501. También notó que una alta proporción de pacientes cuya enfermedad no respondió a un IP y a un AI (MMY2002= 95 %, GEN501= 64 %) recibieron un IP y un AI después de daratumumab.

Los expertos clínicos sugirieron que esto reflejaba una población en buen estado general. Los pacientes incluidos en los ensayos tenían más probabilidad de recibir un quinto o subsecuente tratamiento y por ello tendrían en mejor estado general que los pacientes que se atienden en el NHS. Aunque la compañía fabricante del medicamento sugirió que esto reflejaría una ventaja del daratumumab, no había evidencia disponible que apoyara tal sugerencia. Los expertos clínicos especularon que la proporción de pacientes que recibirían una quinta línea de tratamiento en el NHS sería mucho menor que la de los ensayos (cerca del 10 %).

Datos agregados de los dos ensayos

El comité revisor notó que la compañía agregó las poblaciones de los dos ensayos MMY2002 y GEN501, pero sin ajustar por las diferencias entre estas dos poblaciones. Los revisores consideraron que no era apropiado agregar los resultados de estas poblaciones porque ellas eran diferentes, sobretodo, en la mediana del número de líneas de tratamiento recibidas previamente (5 (rango: 2-14) y 4 (rango: 2-12), respectivamente) y en la proporción de pacientes cuya enfermedad era refractaria al último tratamiento (97 % y 76 %, respectivamente). Aunque agregar información es útil cuando las muestras son pequeñas, se consideró que agregar los datos en este caso no era apropiado debido a que las poblaciones en los ensayos MMY2002 y GEN501 eran diferentes.

Comparaciones indirectas ajustadas por pareamiento (MAIC)

La compañía presentó este método indirecto para comparar daratumumab con 1) pomalidomida + dexametasona y 2) panobinostat + bortezomib + dexametasona, debido a la ausencia de un comparador común. Específicamente, este método ajustó algunas características a nivel de pacientes, en la población conjunta de los ensayos MMY2002 y GEN501 para parearlos con las características de los pacientes de los

ensayos que evaluaron los tratamientos comparadores (ensayo MM-003 para pomalidomida + dexametasona y PANORAMA-2 para panobinostat + bortezomib + dexametasona).

Para el tratamiento con pomalidomida + dexametasona, se ajustaron por 11 características. Para panobinostat + bortezomib + dexametasona, se ajustaron 5 características. El grupo revisor de NICE no estuvo de acuerdo en cómo la compañía seleccionó las características, debido a que un documento técnico NICE recomienda que cuando solo están disponibles datos de ensayos de un solo brazo, se deben ajustar por todas las características que pueden influir los desenlaces de interés. Debido a esto, los revisores de NICE prefirieron usar el ensayo MMY2002, el cual permite ajustar por mayor número de características que los datos agrupados.

Aunque aumentar el número de pacientes pareciera una ventaja, el grupo revisor de NICE prefirió ajustar más características, aunque consideró que habría diferencias no observadas entre las poblaciones de los ensayos que no habrían sido medidas o evaluadas, las cuales, si estaban también asociadas con la progresión y muerte, estarían sesgando los estimados de la efectividad relativa.

Asimismo, se investigó el efecto de ajustar por todas las características con datos disponibles en la efectividad de daratumumab. Se acordó que los análisis exploratorios que se hicieron resaltaron el alto grado de incertidumbre en los resultados del análisis MAIC. Específicamente, el efecto de daratumumab en la SLP se revirtió (es decir, pasó de ser más efectivo que el comparador a ser menos efectivo) cuando se ajustaron por todas las características en la población del ensayo MMY2002 (análisis del grupo revisor) comparado con el ajuste de solo algunas de las características en la población conjunta. El comité acordó que todos los estimados no eran confiables. Para caracterizar la incertidumbre, el comité consideró que la compañía validara los resultados del MAIC con datos de la revisión de historias de la Fundación Internacional del Mieloma (IMF, por sus siglas en inglés). Sin embargo, la compañía afirmó en respuesta a esta observación que no había métodos establecidos para hacerlo. Lo que hizo la compañía fue un análisis de regresión multivariado de datos individuales a nivel de pacientes procedente de la población acumulada para daratumumab y los datos de la revisión del IMF para pomalidomida + dexametasona, para estimar los *hazard ratio* (HR) comparando éstos dos tratamientos. La compañía luego comparó estos HR con aquellos estimados usando el método del MAIC.

El comité evaluador de NICE consideró que la regresión multivariada y el MAIC eran dos métodos muy diferentes y por eso era inapropiado usar la regresión multivariada para validar los resultados del MAIC. El comité concluyó que no se podía establecer si la efectividad relativa de daratumumab contra la de los tratamientos comparadores reflejaban lo que podría ser visto en el sistema de salud del Reino Unido (NHS).

Tratamientos recibidos después del uso de daratumumab y su impacto en la sobrevida global

El comité revisor notó que en los estudios MMY2002 y GEN501, los pacientes recibieron tratamientos después del uso de daratumumab. Estos tratamientos incluyeron a dexametasona, pomalidomida, ciclofosfamida, carfilzomib, bortezomib y lenalidomida, muchos de los cuales, o no estaban disponibles en el NHS (por ejemplo, carfilzomib), o no estaban recomendadas por las guías NICE (por ejemplo, lenalidomida y bortezomib).

El comité consideró el impacto de las terapias administradas después de suspender daratumumab en los estimados de la sobrevida reportados en los ensayos MMY2002 y GEN501. El comité sabía que muchas de esas terapias prolongan la vida cuando se usan más temprano en el tratamiento, y muy probablemente prologuen la vida cuando son usados después de daratumumab. El comité entendió que basados en el punto de corte en diciembre del 2015, el daratumumab estaba asociado con una relativamente corta mediana de SLP (MMY2002; 3.7 meses, GEN501 parte 2; 6.2 meses), pero una mediana de SG relativamente más larga (MMY2002; 18.6 meses, GEN501 parte 2; no alcanzado). Luego de que el comité evaluador examinó cómo la sobrevida variaba dependiendo de la terapia recibida después de daratumumab, concluyo lo siguiente:

- Los datos mostraban que el tratamiento administrado después del uso de daratumumab prolongaba la vida, y que el impacto de los tratamientos, en la SG variaban de un tratamiento a otro.
- No se aceptó la hipótesis sugerida por la compañía que intentó considerar que daratumumab alteraba el proceso de la enfermedad de tal forma que los pacientes habían vivido lo suficiente para recibir terapias subsecuentes, debido a que no existía evidencia empírica que apoyara tal sugerencia.
- La expectativa de vida absoluta, observada en los ensayos clínicos probablemente hayan sobrestimado el beneficio de daratumumab en la SG.

Análisis económico

El modelamiento de la SG era bastante incierto debido a la inmadurez de los datos y a que la compañía realizó una extrapolación en base a una pequeña proporción de pacientes que fallecieron (alrededor del 40 %) y el grado de incertidumbre era aún alta. El comité revisor notó que los HR en el MAIC de la efectividad comparativa, eran altamente sensibles a cambios en el número de características pareadas. Por ejemplo, cuando se estimaban las razones incrementales de costo-efectividad (ICER, por sus siglas en inglés) usando un HR de SG de un MAIC “completamente ajustado”, el ICER de daratumumab comparado con panobinostat + bortezomib + dexametasona aumentaba, mientras que el ICER de daratumumab comparado con pomalidomida + dexametasona disminuía. Se concluyó que esto incrementaba la incertidumbre de los HR calculados usando MAIC.

La compañía derivó la utilidad (calidad de vida) a partir de un estudio observacional sin grupo comparador, por lo que no era posible decir si el beneficio potencial en la utilidad ocurriría incluso sin tratamiento con daratumumab debido a que no había grupo comparador en el estudio. Por lo tanto, el comité revisor concluyó que no podía aceptar el incremento en la utilidad (calidad de vida) que la compañía proponía

El comité consideró la expectativa de vida de las personas con RR-MM y estuvo satisfecho con que este era menor a 24 meses, pero el comité revisor de NICE no pudo concluir si el criterio de extensión de la vida de al menos 3 meses se cumplía debido a que la evidencia de la efectividad relativa de daratumumab y el modelamiento de la sobrevida no permitía derivar eso. El comité concluyó que no podía tomar una decisión informada de si daratumumab cumplía con el criterio de ser un tratamiento que extendía la vida en personas con expectativa de vida corta.

El comité revisor notó que los ICER para daratumumab comparado con pomalidomida + dexametasona, y con panobinostat + bortezomib + dexametasona, variaban ampliamente. Esto reflejaba el alto grado de incertidumbre en la efectividad de daratumumab comparado con los actuales tratamientos en el NHS. El comité acordó que el grado de incertidumbre de la evidencia disponible era muy alta para identificar el ICER más plausible con el que tomar una decisión, concluyendo que no recomendaría el uso de daratumumab por no ser costo-efectivo para los recursos del NHS.

Habiendo concluido que no se recomendaría daratumumab para su uso de rutina dentro de su indicación autorizada de comercialización, el comité consideró si daratumumab podría ser recomendado con los fondos de medicamentos para el cáncer (CDF, por sus siglas en inglés). El CDF es una fuente de financiamiento de algunos medicamentos oncológicos en Inglaterra, que están autorizados para su comercialización, pero que presentan aun incertidumbres en su efectividad clínica. Por medio de arreglos comerciales que incluyen descuentos en el precio del medicamento, se hace disponible este medicamento a los pacientes, con la finalidad de hacer una reevaluación con la nueva información que se genere. El comité evaluador de NICE consideró que junto con los datos del estudio en progreso (NCT02477891) se proveería de evidencia más robusta acerca de la efectividad clínica de daratumumab. Pero la recomendación estaba sujeta a un acuerdo en un descuento acordado de manera confidencial en el precio de medicamento.

La evaluación de NICE consideró que la evidencia respecto a la eficacia relativa de daratumumab tenía un alto grado de incertidumbre y no podía ser interpretada. Asimismo, debido a que el análisis económico se sustentaba en esta evidencia, sus resultados eran muy inciertos. No era posible saber si existía un beneficio potencial sin uso de daratumumab, debido a que no había grupo comparador en el estudio del cual se derivaron las utilidades del modelo económico. El comité revisor de NICE no pudo concluir si el criterio de extensión de la vida de al menos 3 meses se cumplía, debido a

que la evidencia de la efectividad relativa de daratumumab y el modelamiento de la sobrevida no permitía derivar eso. El comité de NICE acordó que el grado de incertidumbre de la evidencia disponible era muy alta para identificar el ICER más plausible con el que tomar una decisión, concluyendo que no recomendaría el uso de daratumumab por no ser costo-efectivo para los recursos del NHS. Tras esta negativa se decidió recomendar el uso de daratumumab usando los fondos del CDF, con la inclusión de los descuentos, acordados de manera confidencial, en su precio. Con la nueva información generada este medicamento será reevaluado.

iii. ESTUDIOS PRIMARIOS

Lonial et al 2016 Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial

Este fue un ensayo de fase II de dos partes, abierto y sin grupo control. El objetivo principal fue evaluar la TRG en pacientes con MM refractario y que habían recibido al menos tres líneas de tratamiento que incluyeran un inhibidor de proteosoma y un agente inmunomodulador, o cuya enfermedad era refractaria al más reciente tratamiento.

En la parte 1 del estudio se probaron dos dosis de daratumumab (8 y 16 mg/k) en 34 pacientes primero y luego en 25 pacientes. Luego de realizar dos análisis interinos y abandonar la dosis menos efectiva (8mg/k), se pasó a la parte 2 del estudio, en el que se incluyeron a 65 pacientes adicionales.

Los pacientes recibieron daratumumab por vía intravenosa a 16 mg/kg por semana por 8 semanas (ciclos 1 y 2), luego cada 2 semanas por 16 semanas (ciclos 3 - 6), luego cada 4 semanas (ciclo 7 y subsecuentes). Los pacientes fueron tratados hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, y en los pacientes que descontinuaron el tratamiento se empezó el seguimiento a largo plazo. Los resultados presentados en este artículo se basan en los 106 pacientes que recibieron la dosis de 16 mg/kg.

Los resultados presentados en esta publicación corresponden a una mediana de seguimiento de 9.3 meses, a diferencia del de la información a la que tuvo acceso el grupo revisor de NICE (31 meses).

La mediana de edad de estos 106 pacientes fue 63.5 años (rango 31 - 84), el 49 % eran varones, la gran mayoría de ellos tenían ECOG 0-1 (92 %). La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la inclusión en el estudio fue de 4.8 años (rango 1.1 – 23.8). Según la ISS, la distribución de la proporción de pacientes fue similar para los estadios II y III (38 % cada uno), y el estadio I fue del 25 %. La mediana del número de tratamientos previos fue 5 (rango: 2 - 14). Todos los pacientes habían recibido

tratamiento con al menos un inhibidor de proteosoma (bortezomib 99 % y carfilzomib 50 %) y al menos un inmunomodulador (lenalidomida 99 %, pomalidomida 63 % y talidomida 44 %). Un alto porcentaje (97 %) de los pacientes había sido refractario al último tratamiento y la mayoría había recibido un TCH autólogo (80 %)

Sobrevida global (SG)

La mediana de la SG de esta cohorte no se alcanzó durante este periodo de seguimiento (9 meses) (13.7 –NA). Se estimó una SG a los 12 meses del 64.8 % (IC 95 % 51.2 % - 75.5 %).

Sobrevida libre de progresión (SLP)

La SLP fue de 3.7 meses (IC 95 % 2.8 - 4.6 meses).

Tasa de respuesta global (TRG)

La tasa de respuesta objetiva global (TRG) en el grupo de los pacientes (n=106) que recibieron daratumumab 16 mg/kg fue 29.2 % (IC 95 %: 20.8 - 38.9) en base a revisión de un grupo independiente. Solo tres pacientes (3 %) lograron obtener RC y 18 (17 %) pacientes obtuvieron RP.

Efectos adversos

Muertes

En el grupo de tratamiento con daratumumab 16 mg/kg fallecieron 31 pacientes (29 %): 29 pacientes (27 %) debido a progresión de la enfermedad y dos (2 %) debido a eventos adversos (falla cardiovascular secundaria a complicaciones por infección con H1N1 y secundario a complicaciones de neumonía por aspiración).

Descontinuaciones

Cinco pacientes descontinuaron el tratamiento por eventos adversos (EA) relacionados con el tratamiento según los autores (dos con deterioro físico general, uno con infección por influenza H1N1, hipercalcemia y compresión de la medula espinal).

Eventos adversos serios

Aproximadamente la tercera parte de los pacientes sufrieron un EA serios [n=32 (30 %)]. Los autores no describieron estos casos.

Eventos adversos no hematológicos

No especifican el número de pacientes que sufrió al menos un EA de cualquier grado de severidad. Los EA no hematológicos más frecuentes fueron fatiga (40 %) y náuseas (29 %), dolor de espalda (22 %) y tos (21 %). Casi la cuarta parte de los pacientes (23%) sufrieron de EA de grado 3 o 4 de severidad.

Eventos adversos hematológicos

Los EA hematológicos observados con el uso de daratumumab fueron frecuentes y de una gravedad importante para necesitar de intervenciones. La anemia ocurrió en 35 pacientes (33 %), de los cuales 25 pacientes (71 %) fue de grado 3 o 4 de severidad. La trombocitopenia afectó a 27 pacientes (25 %) con el 74 % de ellos de grado 3 o 4 de severidad. La neutropenia se observó en 24 pacientes (23 %) con el 54 % de ellos de gravedad 3 o 4 de severidad. Las intervenciones consistieron en la transfusión de componentes sanguíneos: 40 pacientes de 106 (38 %) recibieron transfusiones de glóbulos rojos, 14 (13 %) recibieron transfusión de plaquetas y ocho (8 %) necesitaron de factor estimulador de granulocitos.

Se debe precisar algunas limitaciones importantes del reporte de este estudio, que se refieren a la omisión de información relevante, y está relacionado con los desenlaces de eficacia de daratumumab. Primero, aunque los autores describieron el porcentaje de pacientes que descontinuaron el uso de daratumumab (90 de 106, 85 %), debido principalmente a progresión de la enfermedad en la gran mayoría de los casos (82 de 90, 91 %), los autores no mencionaron que estos mismos pacientes recibieron otras líneas de tratamiento posteriores al uso de daratumumab, hasta cinco líneas de tratamientos subsecuentes. Es claro que estos tratamientos tienen un importante impacto en el desenlace de tiempo hasta evento como la muerte y que se recoge en el tiempo de seguimiento. Otra limitación se refiere al número de ciclos de daratumumab que los pacientes recibieron. Los autores describieron que 40 pacientes (38 %) recibieron 6 o más ciclos de daratumumab 16 mg/kg, pero esta información es insuficiente para conocer la tolerabilidad del medicamento. Es preciso aclarar cuantos ciclos en promedio recibió el 60 % de pacientes. Este número podría ser un moderado de 5 ciclos, o tan pequeño como 1 o 2 ciclos.

Este estudio de fase II, abierto y sin grupo control solo puede tomarse como informativo debido que no cuenta con un grupo con el cual contrastar sus resultados. La información proviene de un periodo muy corto de seguimiento.

La información procedente de este estudio no permite inferir ninguna conclusión respecto a la eficacia clínica relativa de daratumumab en la población de interés de este dictamen. Se trata de un estudio de fase II, abierto y sin grupo comparador con el cual contrastar los resultados observados. Hubo un alto porcentaje de pacientes que descontinuaron el uso de daratumumab, principalmente por progresión de la enfermedad, recibiendo diversos tratamientos posteriores. Por ello, el estimado de la SG observada en esta cohorte es el resultado de los diferentes tratamientos recibidos

después de daratumumab, y que debido al diseño del estudio es de difícil interpretación. Los autores no incluyeron información respecto al número y naturaleza de estos tratamientos posteriores. Otro aspecto poco aclarado fue el número promedio de dosis de daratumumab que los pacientes recibieron. La evidencia disponible no permite extraer alguna valoración sobre cuál es el beneficio que ofrece daratumumab, respecto al tratamiento de soporte en pacientes con MM-RR con uso previo de IP y AI.

Lokhorst et al 2015 – “Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma”

Este fue un ensayo de fase I/II sin grupo comparador cuyo objetivo principal era evaluar el perfil de toxicidad y farmacocinética de daratumumab. La metodología usada se ajustó a los objetivos del estudio que incluía la evaluación de diferentes dosis ascendentes. En la parte 1, se fueron escalando las dosis desde 0.005 a 24 mg/Kg. En la parte 2 del estudio denominada fase de expansión de la dosis, 30 pacientes recibieron la dosis de 8 mg/kg de daratumumab y 42 recibieron la dosis autorizada: 16 mg/Kg.

En la parte 1 se incluyeron a 32 pacientes; en la parte 2 a 72 pacientes, de los cuales solo 42 pacientes recibieron la dosis autorizada de daratumumab (16 mg/Kg). Para estos 42 pacientes, las características basales fueron las siguientes: mediana de edad 64 años, el 64 % era del sexo masculino, el 95 % tenía un ECOG de 0-1, la mediana de tratamientos previos era 4 (rango, 2 a 12). De los tratamientos previos el 64 % de ellos había recibido un IP (bortezomib) y un AI (lenalidomida)

En la parte 2, la TRG fue 36 % en la cohorte que recibió 16 mg/Kg y 10 % en la cohorte que recibió 8mg/Kg.

Los eventos adversos más frecuentes reportados fueron la fatiga (42 %), rinitis alérgica (31 %), pirexia (28 %), diarrea (21 %), infección del tracto respiratorio superior (21 %) y disnea (19 %). Los eventos adversos hematológicos más frecuentes fueron la neutropenia, el cual ocurrió en 5 pacientes (12 %) en la cohorte que recibió 16 mg/Kg. Los eventos de grado 3 y 4 de severidad se reportaron en el 53 % de los pacientes que recibieron 8 mg/Kg y en el 26 % de la cohorte que recibió 16 mg/Kg. Los eventos adversos de grado 3 o 4 de severidad que se reportaron en dos o más pacientes fueron la neumonía (5 pacientes), trombocitopenia (4 pacientes), neutropenia (2 pacientes), leucopenia (2 pacientes), anemia (2 pacientes) e hiperglicemia (2 pacientes).

Se reportaron eventos adversos serios en el 40 % de los pacientes de la cohorte que recibió 8 mg/kg y en el 33 % de la cohorte que recibió 16 mg/kg; los eventos adversos serios más frecuentes reportados fueron las infecciones, que afectaron al 17 % de los pacientes que recibieron 8 mg/k y al 10 % de la cohorte que recibió 16 mg/k.

El diseño de este estudio claramente es examinar la farmacocinética de diferentes dosis de daratumumab y su perfil de toxicidad. Aproximadamente la cuarta parte de los pacientes afectados por eventos adversos de grado 3 - 4 de severidad, que incluyeron a la neumonía y toxicidad hematológica (trombocitopenia, anemia y leucopenia).

iv. ESTUDIOS EN PROGRESO

Early Access Treatment With Daratumumab for (Relapsed or Refractory) Multiple Myeloma (NCT02477891)

Este es un estudio auspiciado por la compañía fabricante de daratumumab (Janssen) de acceso expandido, multicéntrico y abierto, cuyo objetivo es proveer acceso a daratumumab para recolectar información adicional sobre su perfil de toxicidad, en pacientes con MM que hayan recibido al menos tres tratamientos previos incluyendo un IP y un AIM o cuya enfermedad es doblemente refractaria a ambos (IP y AIM).

V. DISCUSIÓN

Las recomendaciones de tratamiento del MM son homogéneas desde el tratamiento inicial hasta la primera y segunda recaída de la enfermedad. Las GPC consultadas recomiendan el tratamiento inicial de inducción con la combinación de un inmunomodulador (talidomida) o un inhibidor de proteosoma (bortezomib) más un agente alquilante (melfalan o clorambucil) más corticoide. Después de la primera recaída se recomienda el uso de bortezomib como monoterapia y lenalidomida después de la segunda recaída. En EsSalud se tiene disponible el uso de los productos farmacéuticos bortezomib y lenalidomida para los pacientes con MM entre otras opciones de tratamiento inclusive el trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Las agencias reguladoras de medicamentos (EMA y FDA) han autorizado la comercialización de diversos agentes (por ejm: pomalidomida, bendamustina y daratumumab), en pacientes que hayan sido tratados previamente con un IP y un IM y que hayan demostrado progresión de la enfermedad con el último tratamiento, aunque con pobre evidencia de efectividad clínica. Es así que, aunque las ETS de NICE han recomendado a estos agentes como opciones de cuarta línea de tratamiento, lo han hecho de manera condicional a la aplicación de un descuento acordado de manera confidencial entre NICE y el fabricante. Con esta reducción en su precio se trataría de compensar la gran incertidumbre que existe alrededor de su potencial eficacia clínica, ya que el nivel de evidencia disponible no garantizaba el uso de los recursos del sistema de salud del Reino Unido. En el caso de las recomendaciones de la GPC desarrollada por ESMO, no está claro cómo se derivó la fuerza de la recomendación y se han observado ciertas incongruencias entre el nivel de evidencia y la fuerza de recomendación. En una reciente evaluación, el IETSI no aprobó el uso de pomalidomida en pacientes con MM que fallaron a bortezomib y lenalidomida, debido a la ausencia de un claro beneficio en desenlaces de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente en contraposición a un elevado riesgo de daño.

El presente dictamen tiene como objetivo evaluar la evidencia científica para el sustento del uso de daratumumab en pacientes adultos con MM refractario y recurrente altamente tratados que hayan recibido previamente un inhibidor de proteosoma (bortezomib) y un agente inmunomodulador (lenalidomida). Así, se identificó que la evidencia disponible de los efectos de daratumumab provienen de dos ensayos clínicos de fase II, pequeños y sin grupo control. Existe un estudio de extensión de uso de daratumumab aún en progreso y sin publicación disponible de sus resultados hasta el momento.

La evidencia disponible de la eficacia clínica de daratumumab en pacientes con MM –RR que han fallado o son refractarios a un IP y un AI, padece de limitaciones metodológicas que disminuyen su calidad y validez. Ambos estudios fueron ensayos de fase I o II, sin grupo de comparación que incluyeron fases preliminares de

evaluación de dosis, en un número limitado de pacientes y cuyo objetivo primario era examinar la tolerabilidad y la respuesta objetiva global. De un total de 196 pacientes incluidos en ambos estudios, 148 recibieron la dosis recomendada. Después de una mediana de seguimiento de 31 meses, la SG se estimó en 18.6 meses y la SLP en 3.7 meses

Las limitaciones que existen alrededor de la evidencia de daratumumab han sido claramente señaladas en la ETS que realizó NICE. Estas se resumen en las siguientes: los datos se limitaban a ensayos sin grupo de comparación, un número pequeño de pacientes recibió la dosis autorizada, los datos sobre la supervivencia global eran inmaduros, las poblaciones de ambos ensayos eran disímiles y existía un alto grado de incertidumbre de los estimados de efectos relativos a partir de comparaciones indirectas con otras opciones disponibles. Además, la ETS de NICE discutió ampliamente la pobre generalización de los resultados de ambos ensayos a los pacientes que recibirían daratumumab en el contexto del sistema de salud inglés.

Los estimados de la SG de los ensayos disponibles son inciertos debido a que están confundidos por los efectos de los tratamientos recibidos después de daratumumab. Una alta proporción de pacientes incluidos en los dos ensayos recibieron subsiguientes líneas de tratamientos después de recibir daratumumab (el 71 % de los pacientes en el estudio SIRIUS y el 76 % en el estudio GEN501). Estos tratamientos incluyeron agentes usados anteriormente como dexametasona, ciclofosfamida, bortezomib, lenalidomida; y otros agentes no disponibles como pomalidomida y carfilzomib. Como se puede apreciar, a pesar de que la población incluyó a pacientes cuya enfermedad no respondió a un IP y a un AI, estos mismos tratamientos fueron administrados después del uso de daratumumab. Se sabe que estos tratamientos prolongan la vida cuando se usan en estadios más tempranos de la enfermedad y muy probablemente tengan algún impacto en la supervivencia cuando son usados después de daratumumab.

La información provenía de ensayos de un solo brazo sin grupo comparador, pero era esencial evaluar la eficacia clínica relativa de daratumumab con otros tratamientos para derivar su costo-efectividad. Así, la ETS de NICE consideró la comparación indirecta que realizó el fabricante de daratumumab. La compañía utilizó el método de comparaciones indirectas ajustadas por pareamiento para comparar daratumumab con las opciones disponibles en el sistema de salud del Reino Unido, estas opciones incluían a pomalidomida y panobinostat, agentes que estaban recomendados como tratamiento de cuarta línea y por tanto eran comparadores potenciales de daratumumab.

El ajuste de este método indirecto consistía en el pareamiento de las características de los pacientes de los ensayos que evaluaron daratumumab (Lonial 2016 y Lokhorst 2015) con los de los pacientes de los ensayos que evaluaron los comparadores. Una limitación que identificó el grupo revisor de NICE fue que la compañía seleccionó las

características que consideró relevantes para el ajuste. El grupo revisor de NICE no estuvo de acuerdo con la selección, debido a que las guías mencionan que cuando solo están disponibles datos de ensayos de un solo brazo, se deben ajustar por todas las características disponibles que pueden influir los desenlaces de interés, decidiendo usar el estudio que permitía ajustar por un mayor número de características (Lonial 2016). Los resultados de los análisis exploratorios pusieron de manifiesto la incertidumbre de los análisis de comparación. Los resultados variaban de un extremo a otro (pasaban de ser más eficaces a menos eficaces) en función del número de características de los pacientes por los que se ajustaba. Esta situación revelaba que los estimados no eran confiables y no pudieron ser validados con algún otro método. El comité evaluador de NICE, por tanto, concluyó que no se podía establecer la efectividad relativa de daratumumab en comparación con los otros tratamientos disponibles en el Reino Unido. Tal conclusión denota las limitaciones que tienen los estudios de un solo brazo que impiden derivar la eficacia clínica relativa para la toma de decisiones.

La evaluación económica que realizó la ETS de NICE pudo apreciar que los resultados eran muy sensibles a los cambios en el número de características elegidas de pareado para derivar el HR en las comparaciones indirectas ajustado con apareamiento. Consecuentemente, los ICERs variaron ampliamente, reflejando el alto grado de incertidumbre de la efectividad clínica de daratumumab en comparación con los tratamientos disponibles en NHS. El comité evaluador de NICE concluyó que el grado de incertidumbre de la evidencia actual era demasiada alta que impedía identificar el ICER más plausible para la toma de decisiones.

Es importante resaltar que el estudio de Lonial 2016 en su publicación no presenta información relevante para poder interpretar los resultados. La información de los tratamientos posteriores ha sido identificada en el documento de la ETS de NICE. En el artículo publicado por Lonial et al., 2016 no se menciona que los pacientes utilizaron otros tratamientos después de que la enfermedad progresó con daratumumab, las cuales incluyeron varias líneas de tratamiento. En el artículo de Lonial et al., 2016, los autores se limitan a mencionar que el 85 % de los pacientes descontinuaron el uso de daratumumab debido a progresión de enfermedad en la gran mayoría de los casos. Pero no informan que los pacientes que progresaron recibieron otros tratamientos, que en muchos casos fueron hasta cinco líneas de tratamiento adicionales. Los autores no incluyeron en su reporte esta información que tiene relevancia por su impacto en la SG calculada. La omisión de esta información impide una interpretación correcta de la evidencia y atenta contra una adecuada divulgación de la información científica.

Respecto al perfil de seguridad de daratumumab, se observó una importante toxicidad de la médula ósea (23 – 33 %), los cuales fueron en su mayoría de severidad suficiente para requerir una intervención (60 %). Las intervenciones consistieron en transfusiones de componentes sanguíneos en casos de anemia y trombocitopenia, o infusión de estimulantes de granulocitos en caso de neutropenia. Daratumumab estuvo

también asociado con un importante porcentaje de efectos adversos serios (30 %), los cuales no fueron descritos en el estudio de Lonial et al., 2016, pero en el ensayo previo (Lokhorst et al 2015) se menciona que los eventos serios más frecuentes fueron las infecciones, afectando al 10 % de la cohorte que recibió la dosis de 16 mg/k. Otros eventos adversos más frecuentemente reportados fueron fatiga (40 %), anemia (33 %), náuseas (29 %), trombocitopenia (25 %), neutropenia (23 %), dolor de espalda (22 %) y tos (21 %).

La evidencia disponible respecto a la eficacia clínica relativa de daratumumab en la población de interés, tiene un alto grado de incertidumbre y no puede ser interpretada adecuadamente. Los ensayos identificados incluyeron población heterogénea y no fueron controlados con un grupo comparador. No está disponible el número promedio de dosis que los pacientes recibieron y toleraron. Una alta proporción de pacientes recibieron varios y diversos tratamientos después de progresar con daratumumab. Los análisis exploratorios que realizó en grupo evaluador de NICE pusieron de manifiesto la variabilidad del impacto de estos tratamientos en la expectativa de vida, a la vez que se desconocía qué otras diferencias importantes existían entre los grupos de pacientes con diferentes tratamientos, después de daratumumab, que aumentaban más la incertidumbre. Existe un alto grado de incertidumbre respecto a la probable efectividad de daratumumab que impide su aprobación en la institución.

El balance riesgo beneficio del uso de daratumumab no se puede aún determinar dado que existe un alto grado de incertidumbre de un beneficio clínico, asociado con un riesgo importante de eventos adversos serios. Asimismo, la inversión de los limitados recursos en esta tecnología tiene un alto riesgo de no tener un perfil de costo-oportunidad favorable, lo que significa que su financiación retrasaría o limitaría el financiamiento de otras intervenciones con claro beneficio en la población.

VI. CONCLUSIONES

- Daratumumab fue aprobado para su uso en pacientes con MM-RR altamente tratados con al menos tres tratamientos previos que incluyeran un IP y un AI en base a un ensayo de fase II en 106 pacientes. Este fue un estudio abierto de evaluación de dosis de un solo brazo y etapas múltiples. El objetivo principal fue la respuesta objetiva global. La SG y la SLP fueron evaluadas de manera secundaria.
- Los estimados de la SG de los ensayos disponibles son inciertos debido a que están confundidos por los efectos de los tratamientos recibidos después de daratumumab. Una alta proporción de pacientes incluidos en los dos ensayos recibieron subsiguientes líneas de tratamientos después de recibir daratumumab.
- Existen limitaciones importantes en la evidencia disponible de la eficacia clínica de daratumumab. Los datos provenían de estudios pequeños de un solo brazo, en un número limitado de pacientes y las poblaciones de ambos ensayos eran disímiles lo cual hace inapropiado el uso de sus datos agregados. Al no existir un grupo comparador, se desconoce cuál es el beneficio clínico relativo de daratumumab
- La ETS de NICE aprobó de manera condicionada el uso de daratumumab según su indicación aprobada. Este fue un arreglo confidencial entre la compañía fabricante del medicamento y el NHS debido a la incertidumbre de la eficacia clínica de daratumumab en comparación a otras opciones disponibles
- El uso de daratumumab produjo depresión de la médula ósea en alrededor de la cuarta parte de los pacientes, de severidad suficiente para requerir intervenciones. Asimismo, su uso produjo eventos adversos serios en aproximadamente el 30% de los pacientes. La naturaleza de estos efectos adversos serios solo fue descrita en un ensayo, señalando que el 10% de ellos eran infecciones.
- El balance riesgo beneficio del uso de daratumumab no se puede determinar dado que existe un alto grado de incertidumbre acerca de su beneficio clínico, mientras que muestra un riesgo importante de eventos adversos serios. Asimismo, la inversión de los limitados recursos en esta tecnología tiene un alto riesgo de no tener un perfil de costo-oportunidad favorable, lo que significa que su financiación retrasaría o limitaría el financiamiento de otras intervenciones con claro beneficio en la población.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de daratumumab en pacientes adultos con mieloma múltiple refractario y recaída altamente tratados que hayan recibido previamente un inhibidor de proteosoma (bortezomib) y un agente inmunomodulador (lenalidomida) y que hayan demostrado progresión de la enfermedad con el último tratamiento.

VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda reconsiderar esta evaluación cuando estén disponibles los resultados del estudio en progreso, el cual permitirá obtener resultados en un mayor número de pacientes y con mejor especificación de los tratamientos previos antes y después de daratumumab.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID). (2018). Observatorio de Productos Farmacéuticos. Sistema Nacional de Información de Precios. Disponible en: http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/Precios/ProcesoL/Consulta/BusquedaGral.aspx?grupo=4361*3&total=1*1&con=20*mg/mL&ffs=16&ubigeo=15&cad=DARZALEX*20*mg/mL*Inyectable

IETSI-ESSALUD. Eficacia y seguridad del uso de pomalidomida en combinación con dexametasona en bajas dosis en pacientes con mieloma múltiple que han fallado a tratamiento con lenalidomida y bortezomib, trasplantados o no trasplantados. Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N° 053-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Myeloma: diagnosis and management. 10 February 2016.

Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P; ESMO Guidelines Committee. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4): iv52-iv61.

San Miguel J, Weisel K, Moreau P 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: 1055–1066.

Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 2016; 128: 37–44.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – “Daratumumab monotherapy for treating relapsed and refractory multiple myeloma” March 2018. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta510>

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.

Early Access Treatment With Daratumumab for (Relapsed or Refractory) Multiple Myeloma (NCT02477891). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02477891?view=results>

Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015; 373: 1207–19.