



INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE DARATUMUMAB EN COMBINACIÓN CON LENALIDOMIDA-DEXAMETASONA O BORTEZOMIB-DEXAMETASONA EN MIELOMA MÚLTIPLE EN PACIENTES QUE HAN RECIBIDO AL MENOS UN TRATAMIENTO PREVIO

Introducción

El mieloma múltiple (MM) es un tipo de cáncer que se produce por una degeneración maligna de las células plasmáticas, que se encuentran normalmente en la médula ósea. Representa aproximadamente el 1% de todas las neoplasias y un 10% de todas las hematológicas. En la Unión Europea se diagnostican alrededor de 33.000 nuevos casos/año. La incidencia en España es de 3,5 casos por cada 100.000 habitantes (datos 2012).

El MM tiene un curso típico caracterizado por una fase crónica que dura varios años con sucesivas recaídas que conducen a una fase terminal agresiva. La supervivencia de estos pacientes ha aumentado en la última década con la introducción en el arsenal terapéutico de agentes inmunomoduladores e inhibidores del proteasoma.

La mediana de supervivencia en la era anterior a la quimioterapia era de cerca de 7 meses. Después de la introducción de la quimioterapia el pronóstico mejoró significativamente, con una mediana de supervivencia de 24 a 30 meses y una supervivencia a 10 años del 3%.

Indicación formalmente aprobada para la que se solicita la evaluación:

EMA/AEMPS:

- En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con MM que han recibido al menos un tratamiento previo.

Principales datos de los Ensayos Clínicos (EC)

Los ensayos clínicos pivotaes para realizar la evaluación de daratumumab en combinación son el estudio de Palumbo et al. (MMY3004) para daratumumab + bortezomib + dexametasona y el de Dimopoulos et al. (MMY3003) para daratumumab + lenalidomida + dexametasona.

MMY3003: ensayo fase III, abierto, en 569 pacientes > 18 años con diagnóstico de MM y al menos una línea de tratamiento previa, con respuesta parcial o mejor a alguno o más de los tratamientos previos y enfermedad en progresión documentada, de acuerdo a los criterios del IMWG, durante o después de la finalización del último tratamiento. Los pacientes fueron aleatorizados: 286 al brazo con daratumumab, lenalidomida y dexametasona (grupo experimental) y 283 al brazo con lenalidomida y dexametasona (grupo control).

La variable principal fue la mediana de la Supervivencia Libre de Progresión (SLP), y la tasa de SLP a los 12 meses.

Las variables secundarias de interés: la Supervivencia Global (SG), el Tiempo hasta Progresión (TTP), la Tasa de Respuesta Global (TRG), tiempo hasta la respuesta y la Duración de la Respuesta (DR).



INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE DARATUMUMAB EN COMBINACIÓN CON LENALIDOMIDA-DEXAMETASONA O BORTEZOMIB-DEXAMETASONA EN MIELOMA MÚLTIPLE EN PACIENTES QUE HAN RECIBIDO AL MENOS UN TRATAMIENTO PREVIO

MMY3004: ensayo fase III, abierto, en 498 pacientes > 18 años con diagnóstico de MM y al menos una línea de tratamiento previa, con respuesta parcial a alguno o más de los tratamientos previos y enfermedad en progresión documentada, de acuerdo a los criterios del IMWG, durante o después de la finalización del último tratamiento. Los pacientes fueron aleatorizados: 251 al brazo con daratumumab, bortezomib y dexametasona (grupo experimental) y 247 al brazo con bortezomib y dexametasona (grupo control).

La variable principal fue la mediana de la SLP, y la tasa de SLP a los 12 meses. Las variables secundarias de interés: la SG, el TTP, la TRG, tiempo hasta la respuesta y la DR.

Resumen de los criterios de posicionamiento tratados:

- Criterio primario de **eficacia:**

En el ensayo MMY3003 para la variable principal, la SLP, se observó un HR de 0,37 (IC95% 0,27-0,52), $p < 0,001$, con una mediana de SLP no alcanzada en el grupo con daratumumab y de 18,4 meses (IC 95% 13,9-NA) en el control. Estos resultados fueron consistentes en todos los subgrupos evaluados.

Respecto a las variables secundarias, lo más relevante fueron las mejoras en el grupo daratumumab con respecto al control en relación al TTP, TRG, aumento de la mediana de DR, % pacientes con respuesta parcial muy buena y negativización de enfermedad mínima residual. En cuanto a la SG, los datos estaban aún inmaduros y en el momento del análisis, la mediana de supervivencia no se había alcanzado para el grupo experimental. La tasa a los 18 meses daba valores estimados de 86,1% en el grupo con daratumumab y 75,6% en el control, con un HR de 0,64 (0,40-1,01), $p = 0,0534$.

En el ensayo MMY3004 para la variable principal, la SLP, se observó un HR de 0,39 (IC 95%, 0,28-0,53), $p < 0,001$, con una mediana de SLP no alcanzada en el grupo con daratumumab (IC 95%, 12,3-NA) y de 7,2 meses (IC 95%, 6,2-7,9) en el control. Estos resultados fueron consistentes en todos los subgrupos evaluados.

Respecto a las variables secundarias, lo más relevante fueron las mejoras en el grupo daratumumab respecto al control en relación al TTP, TRG, aumento de la mediana de DR, % pacientes con respuesta parcial muy buena y negativización de enfermedad mínima residual. En este ensayo tampoco se alcanzó la mediana de SG, y el HR fue 0,77 (IC 95% 0,47-1,26), $p = 0,30$.



INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE DARATUMUMAB EN COMBINACIÓN CON LENALIDOMIDA-DEXAMETASONA O BORTEZOMIB-DEXAMETASONA EN MIELOMA MÚLTIPLE EN PACIENTES QUE HAN RECIBIDO AL MENOS UN TRATAMIENTO PREVIO

- Criterio primario de **seguridad**:

En el ensayo MMY3003, los eventos adversos hematológicos más frecuentes en el grupo con daratumumab fueron neutropenia (59,4%), anemia (31,1%) y trombocitopenia (26,9%). De entre los de grado 3 o 4 destacó la neutropenia. Los no hematológicos más habituales fueron diarrea (42,8%), fatiga (35,3%) o infección del tracto respiratorio superior (31,8%). De entre los de grado 3 o 4, destacan las infecciones.

En el ensayo MMY3004 los eventos adversos hematológicos más frecuentes en el grupo con daratumumab fueron trombocitopenia (58,8%), anemia (26,3%), neutropenia (17,7%) y linfopenia (13,2%), que fueron también los más frecuentes de entre los de grado 3 o 4. Los no hematológicos más habituales fueron neuropatía periférica (47,3%), diarrea (31,7%) o infección del tracto respiratorio superior (24,7%). De grado 3 o 4 destacan neumonía, hipertensión o neuropatía periférica.

- Criterio secundario de **coste**:

El hecho de que daratumumab se pueda administrar en combinación con otros fármacos de elevado coste como lenalidomida ocasiona que presente un coste incremental elevado respecto a las otras alternativas terapéuticas.

El precio notificado de daratumumab es de 2376,92 € para el vial de 400 mg y de 586,02 € el vial de 100 mg, requiriéndose tres viales de 400 mg para cada administración si se considera un peso estándar de 70 kg (dosificación a 16 mg/kg).

Un primer año de tratamiento con daratumumab/lenalidomida/dexametasona **con los precios negociados a fecha de elaboración del informe** tendría un coste por paciente, de **130.718,84 €**, y sería del orden de **112.363,82 €** para daratumumab/bortezomib/dexametasona.

En la evaluación del coste eficacia incremental, la variable que se consideró fue la tasa estimada de SLP a los 12 meses, al no haberse alcanzado la mediana de SLP.

La combinación daratumumab/lenalidomida/dexametasona supone un coste eficacia incremental respecto a lenalidomida/dexametasona de 335.966,05 € (para un NNT 4,33) por paciente libre de progresión a los 12 meses.

La combinación daratumumab/bortezomib/dexametasona supone un coste eficacia incremental respecto a bortezomib/dexametasona de 229.757,52 € (para un NNT 2,96), por paciente libre de progresión a los 12 meses.



INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE DARATUMUMAB EN COMBINACIÓN CON LENALIDOMIDA-DEXAMETASONA O BORTEZOMIB-DEXAMETASONA EN MIELOMA MÚLTIPLE EN PACIENTES QUE HAN RECIBIDO AL MENOS UN TRATAMIENTO PREVIO

A la vista de los resultados, la combinación de daratumumab con lenalidomida y dexametasona o bortezomib/dexametasona presenta un beneficio relevante en la práctica clínica, pero el CEI calculado para cualquiera de ellas resulta muy elevado.

La expectativa de costes para la Comunidad Autónoma de Asturias es difícil de precisar, dada la ausencia de datos de incidencia de enfermedad reales y actuales, obteniéndose una horquilla de costes muy amplia entre los 2,4 y los 6,6 millones de euros, dependiendo de si se parte de datos nacionales publicados en registros antiguos, o de datos estimados a partir de la actividad de los hospitales de día.

PROPUESTA A ELEVAR A LA CURMP:

Daratumumab (Darzalex®)

Se recomienda que **SE INCLUYA EN LA GFT** con recomendaciones específicas (D-1) para:

Pacientes mayores de 18 años en segunda línea de tratamiento y con enfermedad en progresión documentada de acuerdo a los criterios del IMWG, suponiendo dos escenarios posibles, dependiendo de si la primera línea se ha realizado con bortezomib o con lenalidomida y de si el paciente ha sido no respondedor/respondedor, o refractario/no refractario, respectivamente.

Escenario 1

1ª línea basada en bortezomib:

- Pacientes no respondedores o que progresan tras inicio de bortezomib:
 - Daratumumab + Lenalidomida + dexametasona para una **segunda recaída** ajustándose a las consideraciones del IPT de la AEMPS.
- Pacientes respondedores en recaída.
 - Daratumumab + Bortezomib + dexametasona
 - Daratumumab + Lenalidomida + dexametasona en **segunda recaída** ajustándose a las consideraciones del IPT. .

Escenario 2

1ª línea basada en lenalidomida:

- Pacientes refractarios:
 - Daratumumab + Bortezomib + dexametasona
- Pacientes no refractarios:



INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE DARATUMUMAB EN COMBINACIÓN CON LENALIDOMIDA-DEXAMETASONA O BORTEZOMIB-DEXAMETASONA EN MIELOMA MÚLTIPLE EN PACIENTES QUE HAN RECIBIDO AL MENOS UN TRATAMIENTO PREVIO

- Daratumumab + Bortezomib + dexametasona
- Daratumumab + Lenalidomida + dexametasona en **segunda recaída** ajustándose a las consideraciones del IPT.

La solicitud del tratamiento deberá ser consensuada en sesión clínica y con el visto bueno del jefe de servicio.