

EFICACIA COMPARATIVA DE DARATUMUMAB EN MONOTERAPIA Y POMALIDOMIDA CON DEXAMETASONA A BAJAS DOSIS EN EL TRATAMIENTO DEL MIELOMA MULTIPLE: COMPARACIÓN INDIRECTA AJUSTADA (CI)

Suzy Van Sanden,¹ Tetsuro Ito,² Martin Vogel,³ Joris Diels,¹ Óscar Delgado,⁴ Rafael Parra^{4,*}

¹Janssen Health Economics & Market Access EMEA Statistics & Modelling, Beerse, Bélgica; ²Janssen Health Economics & Market Access EMEA, High Wycombe, Reino Unido; ³Janssen EMEA Medical Affairs, Neuss, Alemania; ⁴Janssen Health Economics & Market Access España.

*Autor que realiza la presentación.

INTRODUCCIÓN

- A pesar de la introducción de inhibidores de proteasoma (IP) y de fármacos inmunomoduladores (IMiD), los resultados continúan siendo deficientes en pacientes con mieloma múltiple (MM) en recaída y refractario^{1,2}
- En 2012, un estudio del International Myeloma Working Group determinó que los pacientes que eran refractarios al IP bortezomib y a uno o más IMiD tenían una mediana de la supervivencia global (SG) de 9 meses³
- Los resultados de supervivencia en vida real determinaron que la mediana de la SG fue de 79 meses para los pacientes que recibieron 3 o más líneas de tratamiento (LT) previas, incluyendo un IP y un IMiD, o que eran doble refractarios a un IP y a un IMiD⁴
- Daratumumab (DARA) es un anticuerpo monoclonal humano que inhibe el CD38, lo cual se ha demostrado que proporciona un beneficio clínico superior en el tratamiento del MM en pacientes con ≥ 1 LT previa^{5,6}
- En un análisis combinado de 2 ensayos en monoterapia, DARA, en dosis de 16 mg/kg, mejoró los resultados clínicos en los pacientes con MM intensamente pretratados y altamente refractarios, dando una tasa de respuesta global (TRC) del 31%, y una mediana de la SG de 20,1 meses⁶
- En función de los datos de estos 2 ensayos clínicos, DARA, como fármaco único, recibió la autorización de la FDA en noviembre de 2016 para pacientes con MM que hayan recibido 3 o más LT previas, incluyendo un IP y un IMiD, o que sean doble refractarios a un IP y a un IMiD⁷
- DARA también recibió la autorización en Europa para el tratamiento de los pacientes adultos con MM en recaída y refractario, cuyo tratamiento anterior haya incluido un IP y un IMiD y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad durante el último tratamiento^{8,9}
- En el ensayo MM-003 de fase III, pomalidomida (POM) en combinación con dexametasona de 40 mg (Dex; POM+Dex) logró una supervivencia libre de progresión (SLP) de 4 meses y una mediana de la SG de 13,1 meses en los pacientes con MM refractario a lenalidomida y a bortezomib¹⁰
- En función de estos resultados, la combinación de POM+Dex recibió la autorización de la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en febrero y agosto de 2013, respectivamente, para el tratamiento de los pacientes adultos con MM en recaída y refractario que hayan recibido 2 o más tratamientos previos, incluyendo tanto lenalidomida como bortezomib, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad con el último tratamiento^{11,14}
- No se han realizado ensayos clínicos que comparen directamente la eficacia de DARA con la de POM+Dex
- Se comparó la eficacia de DARA frente a POM+Dex usando un método de comparación indirecta ajustada (CI), que constituye un método pragmático y estadísticamente sólido para comparar los efectos absolutos de diferentes tratamientos y que está asociado a un menor riesgo de sesgo que una comparación indirecta no ajustada¹⁵
- La CI está diseñada para hacer que las poblaciones del ensayo sean comparables al igualar los criterios de inclusión/exclusión y ajustar las características de los ensayos a través de la reponderación de los datos a nivel del paciente^{16,17}

- Se identificaron los parámetros de emparejamiento en función de los documentos publicados y de consultas a clínicos¹²
- Se incluyeron la refractariedad a lenalidomida o bortezomib, el número de LT previas, el aclaramiento de creatinina, el estado funcional según el ECOG, el tiempo desde el diagnóstico, el subtipo de mieloma, la raza, la presencia de lesiones óseas, un autotrasplante de células madre (ATCM) y la edad
- Los resultados del tiempo transcurrido hasta evento se compararon en todos los ensayos ajustados usando tests estadísticos ponderados
- Se simuló los datos individuales de los pacientes para el grupo del ensayo MM-003 que recibió POM+Dex según las curvas Kaplan-Meier publicadas mediante el algoritmo propuesto por Cuyot et al¹³
- Los datos simulados a nivel del paciente para el grupo que recibió POM de 4 mg/día en el MM-003 fueron agrupados con los datos a nivel del paciente reponderados provenientes de los ensayos de DARA para calcular el efecto relativo del tratamiento sobre la SG con DARA frente a POM; se estimaron un hazard ratio (HR) y un intervalo de confianza (IC) del 95% mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox ponderados y un estimador sólido para la varianza
- En el análisis primario se incluyeron tanto pacientes con tratamiento previo con POM (55,4% [n = 82/148]) como sin tratamiento previo con POM (44,6% [n = 66/148]) de los ensayos GEN501/SIRIUS
- En el análisis de sensibilidad, solamente se incluyeron a los pacientes no tratados previamente con POM de GEN501/SIRIUS

Análisis adicionales de la SG basados en la profundidad de la respuesta

- Para complementar la CI, se comparó la SG con DARA vs. POM+Dex según la profundidad de la respuesta (reducción del nivel de proteína M)

RESULTADOS

Comparación indirecta ajustada de los tratamientos

- Tras el ajuste de la CI, se equilibraron bien todas las características basales disponibles en todas las poblaciones del ensayo (Tabla 1)
- Para el análisis de sensibilidad con pacientes no tratados previamente con POM, no fue posible ajustar todas las características basales debido al número reducido de pacientes. Por consiguiente, las características basales que se consideraron de menor importancia para el pronóstico que otras (raza, presencia de lesiones óseas, TASPFE previo y edad) no se ajustaron
- La mediana de SG observada (IC del 95%) en los pacientes tratados con DARA en dosis de 16 mg/kg fue 20,1 (16,6- no evaluable) meses en comparación con 13,1 meses en los pacientes tratados con POM+Dex (Imagen 1)
- El HR (IC del 95%) de la comparación no ajustada de DARA en dosis de 16 mg/kg frente a POM+Dex fue de 0,61 (0,46-0,81)
- En los pacientes del ensayo de DARA no tratados previamente con POM, no se alcanzó la mediana de la SG en el momento del análisis (Imagen 1)
- El HR (IC del 95%) de la comparación no ajustada únicamente de los pacientes tratados con DARA a dosis de 16 mg/kg, que no habían sido expuestos previamente a POM, frente a POM+Dex fue de 0,38 (0,25-0,60)

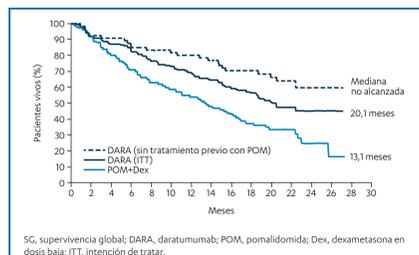


Imagen 1. Comparaciones no ajustadas de la SG entre los pacientes tratados con DARA y los tratados con POM+Dex.

- Cuando todas las características de referencia disponibles se ajustaron, el HR (IC del 95%) ajustado por la CI con respecto a la SG entre los pacientes tratados con DARA en dosis de 16 mg/kg frente a POM+Dex fue de 0,56 (0,38-0,83); P = 0,0041 (Imagen 2A)
- DARA, redujo el riesgo de muerte en un 44% en comparación con POM+Dex (Imagen 2A)
- Entre los pacientes no tratados previamente con POM, el HR de SG (IC del 95%) fue de 0,33 (0,17-0,66); P = 0,0017 (Imagen 2B)
- Cuando el ajuste de la CI se centra únicamente en los pacientes no tratados previamente con POM, DARA, en dosis de 16 mg/kg, redujo el riesgo de muerte en un 67% (Imagen 2B)

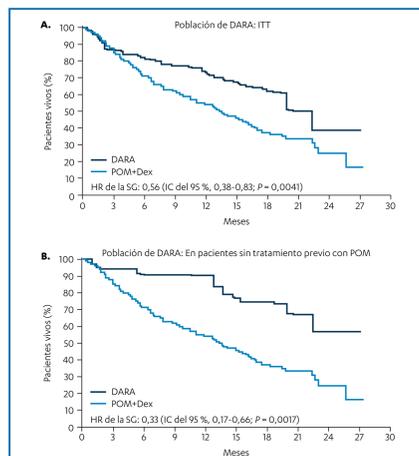


Imagen 2. CI de la SG entre los pacientes tratados con DARA frente a POM+Dex en la población con ITT (A) y en la población no tratada con previamente POM (B).

	POM+Dex (MM-003)	DARA (agrupados)	DARA (agrupados; ajustados)	DARA (agrupados; solo pacientes no tratados previamente con POM)	DARA (agrupados; solo pacientes no tratados con POM; ajustados)
N	302	148	136	66	66
Refractarios (%)					
Lenalidomida	95	84	95	76	95
Bortezomib	79	84	79	77	79
Ambos	75	77	75	67	75
Número promedio de regímenes anteriores					
n	5,00	5,38	5,00	4,38	5,00
>2 (%)	94	93	94	85	94
ACr, ml/min (%)					
<30	1	3	1	5	1
30-60	31	36	31	30	31
≥60	68	60	68	65	68
Estado funcional según ECOG (%)					
0	37	28	37	30	37
1	46	66	46	65	46
2	17	7	17	5	17
Tiempo promedio desde el diagnóstico, años	6,20	6,34	6,20	5,96	6,20
Subtipo de mieloma (%)					
IgA	26	18	26	15	26
IgG	62	49	62	47	62
IgM	0	1	0	0	0
IgD	1	3	1	3	1
Cadena ligera kappa	8	15	8	15	8
Cadena ligera lambda	3	11	3	15	3
Raza (%)					
Blancos	96	85	96	93	-
Asiáticos	2	3	2	0	-
Negros	2	12	2	7	-
Lesiones óseas (%)	68	75	68	79	-
TAPH previo (%)	71	78	71	70	-
Edad promedio, años	63,6	63,2	63,6	62,9	-
>65 (%)	45	41	45	41	-
>75 (%)	8	9	8	12	-

DARA, daratumumab; POM, pomalidomida; Dex, dexametasona en dosis baja; ACr, aclaramiento de creatinina; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; Ig, inmunoglobulina; TAPH, trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Nota: se posible que los valores indicados aquí no sumen 100% debido al redondeo.

- Tanto en el análisis primario como en el de sensibilidad, los HR de la SG fueron en general estables, independientemente del número de características de referencia emparejadas, lo cual indica la solidez de los resultados de la CI (Imágenes 3A y 3B)

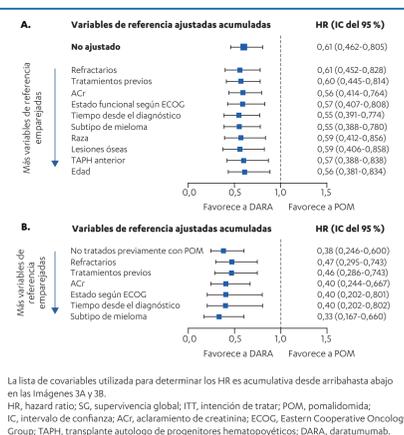


Imagen 3. HR de la SG con diferente número de características de referencia emparejadas: Población con ITT (A) y población no tratada previamente con POM (B).

Análisis adicionales de SG según profundidad de respuesta

- Un análisis de la SG en base a la reducción de los niveles de proteína M ($\leq 50\%$, $\leq 25\%$, y $< 25\%$), revela que la SG es consistentemente más prolongada en los pacientes tratados con DARA en cada una de las categorías de respuesta (Imagen 4A)¹⁸
- En los pacientes no tratados previamente con POM, el beneficio en la SG de DARA frente a POM+Dex es más pronunciado
- La categoría de respuesta más baja en los pacientes tratados con DARA (reducción de los niveles de proteína M $< 25\%$) es comparable con la SG de POM+Dex en una categoría de respuesta más profunda del $\leq 50\%$ de reducción en los niveles de proteína M (Imagen 4B)

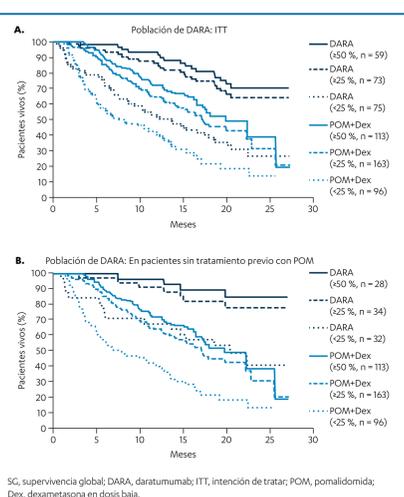


Imagen 4. Comparación no ajustada de la SG por la profundidad de la respuesta para cada categoría de respuesta en la población con ITT (A) así como en el subgrupo no tratado previamente con POM (B).

CONCLUSIONES

- Usando la técnica de comparación indirecta ajustada, DARA mejoró los resultados clínicos en comparación con POM+Dex en pacientes con MM intensamente pretratados y altamente refractarios
- El análisis primario sugiere una reducción del 44% en el riesgo de muerte (HR = 0,56) en comparación con POM+Dex
- Debido al alto porcentaje de pacientes refractarios a POM (55%) tratados con DARA en los ensayos GEN501 y SIRIUS, la ventaja en cuanto a la SG de DARA se puede considerar una estimación conservadora
- La comparación entre los pacientes no tratados previamente con POM indica una reducción del 67% en el riesgo de muerte (HR = 0,33) en comparación con POM+Dex
- Los resultados de las comparaciones de SG según la profundidad de la respuesta son consistentes con los resultados de la CI
- Entre las limitaciones del ensayo se encuentran
- Falta de aleatorización
- El tamaño reducido del subgrupo no tratado previamente con POM
- Solamente se pudo emparejar en función de las características notificadas en ambos ensayos, por lo que no se pueden excluir los factores de confusión residuales respecto a las características no observadas en los pacientes
- En ausencia de ensayos con comparación directa, las comparaciones indirectas pueden proporcionar una visión útil a los médicos y otros decisores acerca de la eficacia relativa de varios tratamientos para los pacientes con MM

REFERENCIAS

- Kumar SK, et al. *Leukemia*. 2012;26(1):149-157.
- Usmani SZ, et al. *Oncologist*. 2016; pii: theoncologist.2016-0104. Publicación electrónica en la versión impresa.
- Usmani SZ, et al. *Blood*. 2016;128(1):37-44.
- Palumbo A, et al. *N Engl J Med*. 2014;375(8):754-766.
- Dimopoulos MA, et al. *N Engl J Med*. 2016;375(14):1319-1331.
- DARZALEX™ [prospecto]. Horsham, PA, EE. UU.: Janssen Biotech, Inc.; 2015.
- McKeage K. *Drugs*. 2016;76(2):275-281.
- Agencia Europea de Medicamentos (EMA). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004077/WC500207296.pdf. Consultado el 21 de septiembre de 2016.
- Agencia Europea de Medicamentos (EMA). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Information/human/004077/WC500207296.pdf. Consultado el 22 de septiembre de 2016.
- Dimopoulos MA, et al. *Haematologica*. 2015;100(10):1327-1333.
- POMALYST™ [prospecto]. Summit, NJ, EE. UU.: Celgene Corporation; 2015.
- Kumar A, et al. *J Clin Oncol*. 2014;32(6):321-327.
- Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) de EE. UU. <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/Approvals/Drugs/ucm339286.htm>. Consultado el 31 de agosto de 2016.
- Agencia Europea de Medicamentos (EMA). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002682/WC50047717.pdf. Consultado el 22 de septiembre de 2016.
- Signorovitch JE, et al. *Value Health*. 2012;15(2012):940-947.
- Maingone E, Sherman S. *SAS Global Forum*. 2011; 2011. Documento 228-2011.
- Signorovitch JE, et al. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(10):935-945.
- Lokhorst HM, et al. *N Engl J Med*. 2015;373(13):1207-1219.
- Loniati S, et al. *Lancet*. 2016;387(10027):1551-1560.
- San Miguel JF, et al. *Lancet Oncol*. 2013;14(11):1055-1066.
- Morgan G, et al. *Br J Haematol*. 2015;168(6):820-823.
- Rajkumar SV, Sauti F. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2007;20(4):665-680.
- Cuyot P, et al. *BMC Med Res Methodol*. 2012;12:9.
- San Miguel JF, et al. *Haematologica*. 2015;100(10):1334-1339.

RECONOCIMIENTOS

El apoyo editorial fue proporcionado por la Dra. Kristin Runkle, de MedErgy, y los fondos fueron aportados por Janssen Global Services, LLC.



An electronic version of the poster can be viewed by scanning the QR code. The QR code is intended to provide scientific information for individual reference. The PDF should not be altered or reproduced in any way.
http://jmd_vcongreso.scientificpresentations.org/VanSanden_JD6162.pdf

