

DARATUMUMAB EN MONOTERAPIA COMPARADO CON UN CONTROL HISTÓRICO DE DATOS DE VIDA REAL EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE INTENSAMENTE PRETRATADOS Y REFRACTARIOS: COMPARACIÓN INDIRECTA AJUSTADA

Joris Diels,¹ Annette Lam,² Tetsuro Ito,³ Maneesha Mehra,² Imran Khan,⁴ Oscar Delgado,⁴ Rafael Parra^{4,*}

¹Janssen Health Economics & Market Access EMEA Statistics & Modelling, Beerse, Bélgica; ²Janssen Global Services, Raritan, NJ, EE. UU.; ³Janssen Health Economics & Market Access EMEA, High Wycombe, Reino Unido; ⁴Janssen Research & Development, LLC, Raritan, NJ, EE. UU.; ⁴Janssen Health Economics & Market Access España.

*Autor que realiza la presentación.

INTRODUCCIÓN

- A pesar de la introducción de fármacos inmunomoduladores (IMiD), como talidomida y lenalidomida, y de inhibidor de proteasoma (IP) bortezomib, los resultados continúan siendo deficientes en pacientes con mieloma múltiple (MM) en recaída y refractario
 - En 2012, un estudio del International Myeloma Working Group determinó que la mediana de la supervivencia global (SG) de los pacientes refractarios a bortezomib y a uno o más IMiD era de 9 meses¹
- Daratumumab (DARA) es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 que inhibe el CD38, que se expresa ampliamente en las células del mieloma^{2,3}
- El análisis combinado de 2 ensayos de DARA en monoterapia en dosis de 16 mg/kg en pacientes con MM intensamente pretratados y altamente refractarios mostró una tasa de respuesta global del 31 % y una mediana de la SG de 20,1 meses⁴
- Sería importante conocer los resultados en salud de vida real de pacientes con MM intensamente pretratados MM intensamente pretratados y refractarios a efectos de evaluar plenamente el beneficio potencial del DARA en el tratamiento de esta población de pacientes

OBJETIVO

- Establecer la eficacia comparativa de DARA frente a controles históricos de práctica clínica real a través de una comparación ajustada de los tratamientos mediante el uso de datos a nivel del paciente

METODOLOGÍA

Controles históricos de vida real

- Se evaluaron historias clínicas de las siguientes 2 bases de datos de pacientes de EE.UU. independientes:
 - La base de datos de IMS LifeLink, con un período de indexación de 2007 a 2014
 - La base de datos de OPTUM, con un período de indexación de 2007 a 2014
- Criterios clave de inclusión
 - Diagnóstico de MM desde 2000 a 2011 en la base de datos de IMS LifeLink o desde 2007 a 2014 en la base de datos de OPTUM
 - Los códigos CIE-9 para el MM fueron 203X, 203.OX, 203.O0X, 203.O1X, y 203.O2X en ambas bases de datos
 - Ningún otro diagnóstico de cáncer antes del diagnóstico de MM, con la excepción de neoplasmas benignos e in situ, carcinoma basocelular, y carcinoma escamocelular
 - Como mínimo 3 líneas de tratamiento (LT) previas que incluyan un IP y un IMiD y la progresión de la enfermedad en un plazo de 60 días desde la finalización del tratamiento más reciente O refractario tanto a un IP como a un IMiD, según lo definido en la **Tabla 1**

Tabla 1. Definiciones del estado refractario

Definición	Definición
Definición 1	Duración del tratamiento actual ≤60 días Y ninguno de los fármacos actuales en el próximo tratamiento
Definición 2	Tiempo hasta el próximo tratamiento ≤60 días Y ninguno de los fármacos actuales en el próximo tratamiento
Definición 3	Los valores iniciales y de seguimiento de la proteína M están disponibles pero sin un declive >25 %

Pacientes tratados con DARA

Criterios de inclusión

- Análisis agrupado de los resultados de los pacientes de 2 ensayos sin enmascaramiento con 16 mg/kg de DARA en monoterapia (GEN501 [Identificador de ClinicalTrials.gov: NCT00574288] y SIRIUS [NCT01985126]) como (**Imagen 1**)

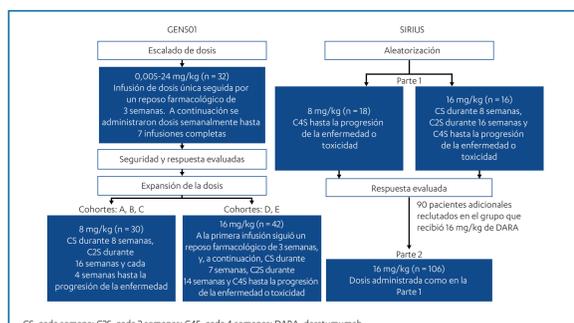


Imagen 1. Diseño de los ensayos GEN501 y SIRIUS.

- Criterios clave de inclusión
 - En ambos ensayos, ≥18 años de edad y estado funcional de ≥2 según el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)
 - En GEN501, pacientes en recaída o refractarios a 2 o más líneas de tratamiento (LT) anteriores que incluyan un IP y un IMiD
 - En SIRIUS, pacientes en recaída o refractarios a 3 o más LT anteriores que incluyan un IP o un IMiD o que sean doble refractarios a un IP y un IMiD

Diseños de los ensayos

- GEN501 fue un ensayo de fase I/II, sin enmascaramiento, con escalado y expansión de la dosis⁵
- SIRIUS fue un ensayo de fase II, multicéntrico y sin enmascaramiento⁶

Criterios de evaluación

- En los pacientes identificados en las bases de datos de IMS LifeLink u OPTUM, la SG desde el inicio de la última LT se definió según la muerte o pérdida de contacto durante el seguimiento más de 30 días antes de la fecha de finalización del ensayo
- En los pacientes en los ensayos GEN501 y SIRIUS, la SG se definió como el número de días desde la primera dosis de DARA hasta la muerte

Comparación ajustada de los tratamientos

- El efecto relativo del tratamiento con DARA se estimó usando datos a nivel del paciente a partir de controles históricos en el mundo real (bases de datos de reclamaciones en EE. UU.) y ensayos clínicos (análisis agrupado de pacientes que recibieron 16 mg/kg de DARA en la parte 2 del ensayo GEN501 y en el ensayo SIRIUS)
- Se realizaron ajustes estadísticos mediante los datos a nivel del paciente, suponiendo que no existieran factores de confusión no observados
 - Se utilizó un modelo de regresión de riesgos proporcionales con variables múltiples
 - Las covariables incluyeron edad, género, exposición a tratamientos previos, LT, niveles de albúmina y hemoglobina así como estado refractario

RESULTADOS

- Las características demográficas de las bases de datos de EE.UU. fueron consistentes, por lo que los datos se agruparon (N = 658)
 - La mediana de SG fue de 7,9 años
- De forma similar, las características poblacionales de GEN501 y SIRIUS fueron comparables y se agruparon (N = 148)
 - La mediana de SG fue de 20,1 años
- Las características demográficas para los conjuntos de datos agrupados de reclamaciones tratadas con DARA y de EE. UU. se muestran en la **Tabla 2**
 - La mediana de edad (64 años frente a 69 años) y la mediana de LT previas (5 frente a 4) fueron similares entre los pacientes tratados con DARA y los controles históricos, respectivamente
 - Los pacientes tratados con DARA mostraron más probabilidad que los controles históricos de haber recibido carfilzomib (41 % frente a 28 %) o pomalidomida (55 % frente a 15 %), o de ser triple/cuádruple refractarios (64 % frente a 14 %), respectivamente

Tabla 2. Características demográficas de los pacientes tratados con DARA frente a los controles históricos de las bases de datos de reclamaciones de EE. UU.

	DARA (N = 148)	Cohorte EE.UU. (N = 658)
Mediana de edad (intervalo), años	64 (31-84)	69 (31-83)
Sexo, %		
Hombre	53	53
Mujer	47	47
Mediana (intervalo) de LT previas, %	5 (2-14)	4 (1-28)
Hemoglobina, %		
<80 g/l	5	10
80-100 g/l	42	20
>100 g/l	53	52
Datos ausentes	0	19
Beta 2 microglobulina, %		
<3,5 mg/l	39	30
≥3,5 mg/l	61	47
Datos ausentes	0	22
Exposición previa a, %		
Carfilzomib	41	28
Pomalidomida	55	15
Refractariedad, %		
No doble refractarios	13	33
Doble refractarios	23	53
Triple/cuádruple refractarios	64	14

DARA, daratumumab; LT, línea de tratamiento.

- El hazard ratio (HR) no ajustado en los pacientes tratados con DARA fue de 0,46 (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 0,35-0,59; $P < 0,001$; **Imagen 2A**) comparado con los controles históricos
- La **Imagen 2B** representa la supervivencia prevista para la cohorte de EE. UU. según su tratamiento frente a los pacientes tratados con DARA, según el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox con variables múltiples (HR = 0,33 [IC del 95 %, 0,24-0,46]; $P < 0,001$)
- La refractariedad y la exposición previa a pomalidomida/carfilzomib tuvieron el mayor impacto sobre los resultados del ajuste

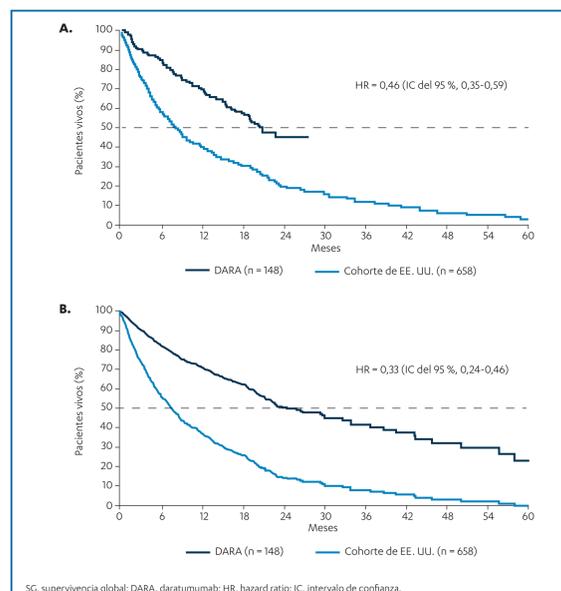


Imagen 2. SG no ajustada (A) y ajustada (B) en pacientes tratados con DARA frente a los controles históricos de las bases de datos de EE. UU.

- En los pacientes tratados con DARA y en los pacientes de bases de datos de EE. UU., los HR fueron inferiores en pacientes sin exposición previa a carfilzomib que en pacientes con exposición previa (0,73 [IC del 95 %, 0,46-1,17] y 0,54 [IC del 95 %, 0,43-0,68], respectivamente; **Imagen 3A**)
- De forma similar, en los pacientes tratados con DARA y en los pacientes de bases de datos de EE. UU., los HR fueron inferiores en los pacientes sin exposición previa a pomalidomida que en los pacientes con exposición previa (0,45 [IC del 95 %, 0,27-0,74] y 0,65 [IC del 95 %, 0,48-0,87], respectivamente; **Imagen 3B**)

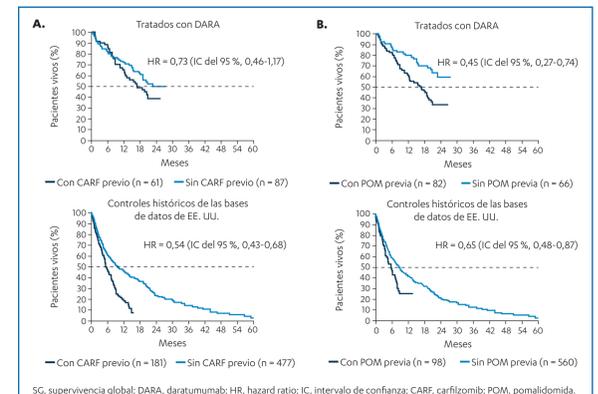


Imagen 3. SG de los pacientes tratados con DARA y los controles históricos de las bases de datos de EE. UU. según su exposición previa a carfilzomib (A) o a pomalidomida (B).

- El tratamiento con DARA mejoró la SG en los pacientes doble, triple y cuádruple refractarios, o no doble refractarios al tratamiento en comparación con los controles históricos (**Imagen 4**)

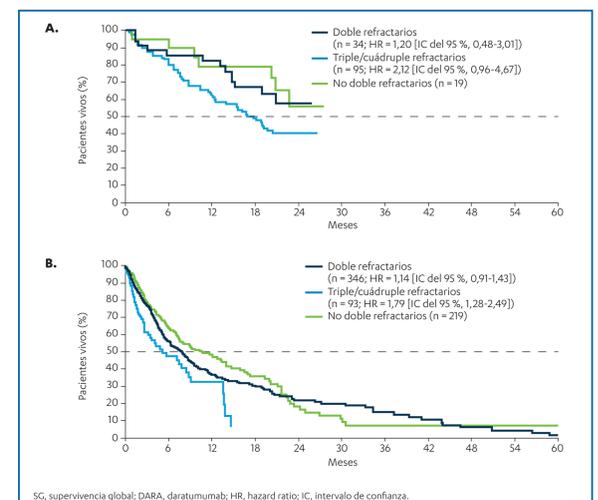


Imagen 4. SG de pacientes tratados con DARA (A) y los controles históricos de las bases de datos de EE. UU. (B) según el estado refractario.

- Se calcularon los hazard ratios de los subgrupos de pacientes según su edad, sexo, nivel de albúmina, nivel de hemoglobina, exposición previa a pomalidomida y carfilzomib, y estado refractario (**Imagen 5**)

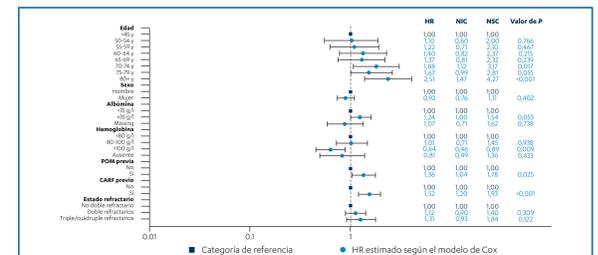


Imagen 5. HR para SG por covariable de referencia: regresión de riesgos proporcionales con variables múltiples.

CONCLUSIONES

- Los datos de vida real indican que, a pesar de la introducción de nuevos IP e IMiD, como carfilzomib y pomalidomida, los resultados continúan siendo pobres en los pacientes con MM intensamente pretratados/refractarios
 - La mediana de SG fue de 8 meses en los pacientes con ≥3 LT o en aquellos que eran doble refractarios a un IP y un IMiD
- Estos datos revelan la necesidad de nuevos tratamientos para el MM y proporcionan una referencia para la evaluación de nuevos fármacos
- Esta comparación ajustada sugiere que el DARA aumenta sustancialmente la SG, en comparación con los controles históricos de la práctica clínica habitual
- En ausencia de ensayos comparativos directos, el ajuste de las características poblacionales empleando datos a nivel de paciente puede ser útil para establecer la eficacia relativa de DARA frente a sus alternativas terapéuticas. Los resultados de este tipo de comparación indirecta ajustada pueden proporcionar información para la toma de decisiones en el ámbito sanitario

REFERENCIAS

- Kumar SK, et al. *Leukemia*. 2012;26(1):149-157.
- Lin P, et al. *Am J Clin Pathol*. 2004;121(4):482-488.
- Santonocito AM, et al. *Leuk Res*. 2004;28(5):469-477.
- Usmani SZ, et al. *Blood*. 2016;128(1):37-44.
- Lokhorst HM, et al. *N Engl J Med*. 2015;373(13):1207-1219.
- Lonia S, et al. *Lancet*. 2016;387(10027):1551-1560.

RECONOCIMIENTOS

El apoyo editorial fue proporcionado por la Dra. Erica Chevalier-Larsen, de MedEngy, y los fondos fueron aportados por Janssen Global Services.



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://jdd_ivcongreso.scientificpresentations.org/Diels_JDD6163.pdf

