

EFICACIA COMPARATIVA DE DARATUMUMAB MONOTERAPIA FRENTE A CARFILZOMIB EN MONOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL MIELOMA MULTIPLE: COMPARACIÓN INDIRECTA AJUSTADA

Suzy Van Sanden,¹ Tetsuro Ito,² Trevor Bacon,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

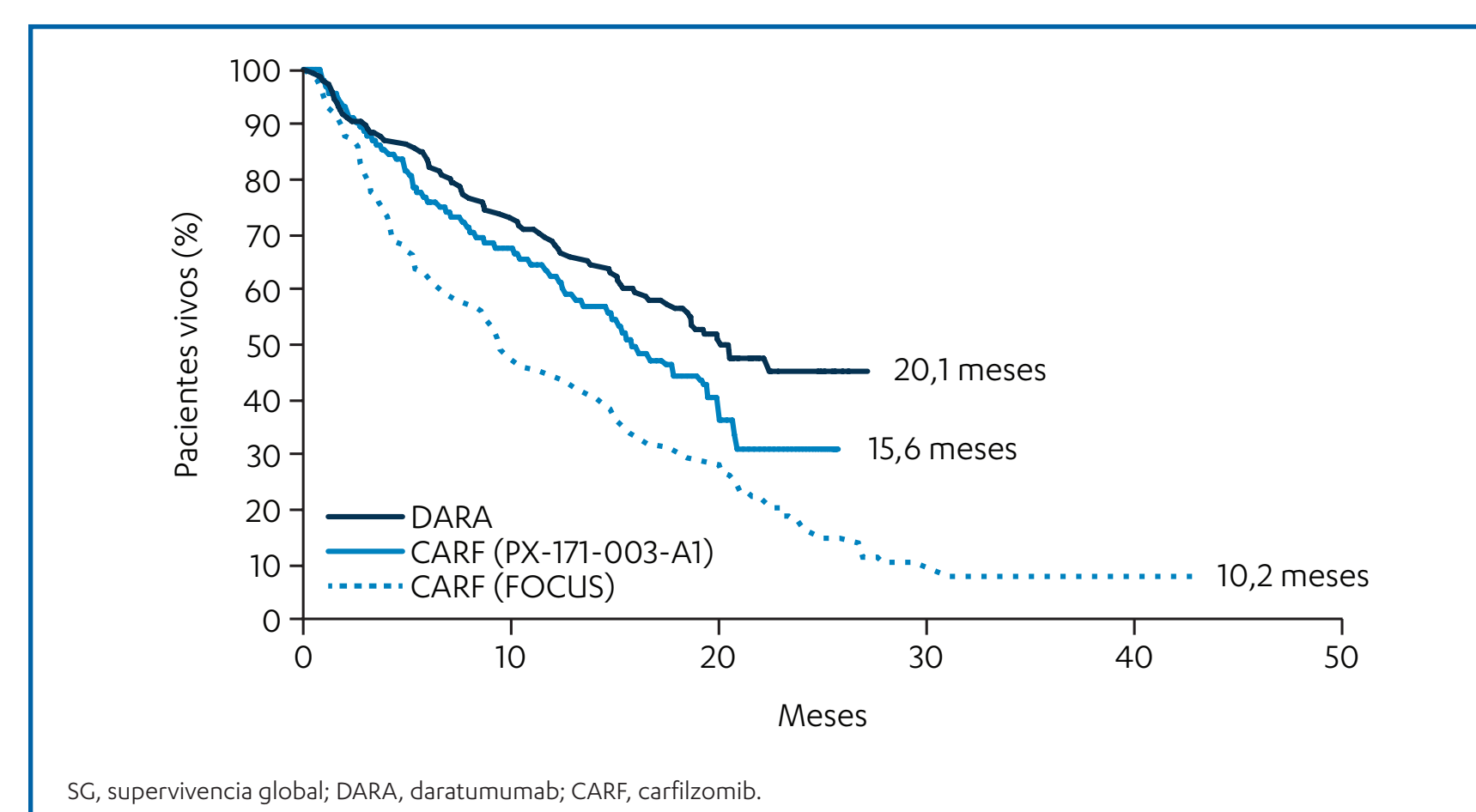
- A pesar de la introducción de los inhibidores de proteasoma (IP) y de fármacos inmunomoduladores (IMiD), los resultados continúan siendo deficientes en los pacientes con mieloma múltiple (MM) en recaída y refractario^{1,2}
 - En 2012, un ensayo del International Myeloma Working Group determinó que los pacientes que eran refractarios al IP bortezomib y a uno o más IMiD tenían una supervivencia global (SG) media de 9 meses¹
 - Los resultados de supervivencia en vida real determinaron que la mediana de SG fue de 7,9 meses en los pacientes que recibieron ≥3 líneas de tratamiento (LT) previas, incluyendo un IP y un IMiD, o que eran doble refractarios a un IP y un IMiD²
- 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^{3,4}
- En un análisis combinado de 2 ensayos en monoterapia, DARA de 16 mg/kg mejoró los resultados clínicos en pacientes con MM intensamente pretratados y altamente refractarios, dando una tasa de respuesta global (TRG) del 31%, y una mediana de SG de 20,1 meses⁵
 - En función de los datos de estos 2 ensayos clínicos, DARA en monoterapia recibió la autorización de la FDA en noviembre de 2016 para su uso en pacientes con MM que han recibido ≥3 LT previas, incluyendo un IP y un IMiD, o que son doble refractarios a un IP y a un IMiD^{6,7}
 - DARA también recibió la autorización de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el tratamiento de pacientes adultos con MM en recaída y refractario cuyo tratamiento anterior haya incluido un IP y un IMiD y que hayan presentado una progresión de la enfermedad con el último tratamiento^{8,9}
- En un ensayo de fase II (PX-171-003-A1), carfilzomib (CARF; 20-27 mg/m²) en monoterapia logró una mediana de supervivencia libre de progresión de 3,7 meses y una mediana de SG de 15,6 meses en los pacientes con MM en recaída y refractario¹⁰
 - Estos resultados respaldaron la autorización acelerada de CARF en monoterapia por parte de la FDA en julio de 2012 para el tratamiento de los pacientes con MM en recaída y refractario que hubieran recibido ≥2 regímenes de tratamiento previos, incluyendo bortezomib e IMiD, y que hubieran presentado una progresión de la enfermedad con el último tratamiento o durante los 60 días posteriores a su finalización¹¹
- Un ensayo de fase III (FOCUS) aleatorizado de CARF (20-27 mg/m²) en monoterapia frente a corticosteroides de dosis baja y ciclofosfamida opcional en pacientes con MM en recaída y refractario no reveló ninguna diferencia considerable entre CARF y el grupo control en la mediana de SLP (3,7 frente a 3,3 meses) ni la mediana de SG (10,2 frente a 10,0 meses; hazard ratio [HR], 0,98; intervalo de confianza [IC] 95 %, 0,76-1,25; P = 0,42)¹²
- No se han realizado ensayos clínicos que comparen directamente la eficacia de DARA con la de CARF en monoterapia
- La eficacia de DARA frente a CARF se comparó utilizando 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 con un menor riesgo de sesgo respecto a una comparación indirecta no ajustada¹³
 - 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 de paciente^{14,15}

Comparación ajustada de los tratamientos

- Los datos individuales de los pacientes en GEN501 y SIRIUS fueron reponderados de manera que los valores medios o las distribuciones de las variables de basales pertinentes concordaran con los descritos en PX-171-003-A1 y FOCUS
- Se identificaron los parámetros de ajuste en función de los documentos publicados y de consultas a clínicos¹⁶
 - Se incluyeron la refractariedad a lenalidomida o bortezomib, el número de regímenes previos, el aclaramiento de creatinina, el estado funcional según el ECOG, el tiempo desde el diagnóstico, el subtipo de mieloma (PX-171-003-A1 únicamente), la raza (PX-171-003-A1 únicamente), la existencia de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) previo y la edad
- Los resultados del tiempo transcurrido hasta el evento se compararon en todos los ensayos ajustados usando tests estadísticos ponderados
- Se simuló los datos individuales de los pacientes para el PX-171-003-A1 y el grupo de CARF de FOCUS según las curvas Kaplan-Meier publicadas mediante el algoritmo propuesto por Guyot et al¹⁹
- Los datos simulados a nivel del paciente para CARF en PX-171-003-A1 y FOCUS se agruparon con los datos reponderados a nivel del paciente de los ensayos de DARA para calcular el efecto relativo del tratamiento sobre la SG para DARA frente a CARF
 - El HR, incluyendo un IC del 95 %, se estimó usando un modelo de riesgos proporcionales de Cox ponderados y un estimador sólido para la varianza

RESULTADOS

- La mediana de SG publicada para los pacientes tratados con DARA fue de 20,1 (16,6-no evaluable) meses en comparación con 15,6 y 10,2 meses en pacientes tratados con CARF en PX-171-003-A1 y FOCUS respectivamente (Imagen 1)^{10,12}
 - El HR (IC 95 %) de la comparación no ajustada en los pacientes tratados con DARA frente a CARF fue de 0,72 (IC 95 %, 0,54-0,96) para PX-171-003-A1 y 0,48 (IC 95 %, 0,36-0,64) para FOCUS



SG, supervivencia global; DARA, daratumumab; CARF, carfilzomib.

Imagen 1. Comparaciones no ajustadas de la SG entre pacientes tratados con DARA y CARF.

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 y Tabla 2)

Tabla 1. Datos demográficos de referencia y características basales de los pacientes tratados con DARA y con CARF (PX-171-003-A1)

	CARF (PX-171-003-A1)	DARA (agrupados)	DARA (agrupados; ajustados)
N	266	148	137
Refractarios (%)	83	84	83
Lenalidomida	73	84	73
Bortezomib			
Número de tratamientos anteriores			
Mediana	5	5	5
>3 (%)	82	76	82
ACr, ml/min			
Mediana	70,00	71,95	71,07
Estado ECOG (%)			
0	26	28	26
1	61	66	61
2	13	7	13
Mediana de tiempo desde el diagnóstico, años	5,40	5,12	5,42
Subtipo de mieloma (%)			
IgA	17	18	17
IgG	73	49	73
IgD	1	3	1
Raza (%)			
Blancos	71	85	71
Asiáticos	2	3	2
Negros	20	12	20
TAPH previo (%)	74	78	74
Edad			
Mediana, años	63	64	63

DARA, daratumumab; CARF, carfilzomib; ACr, aclaramiento de creatinina; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; TAPH, trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

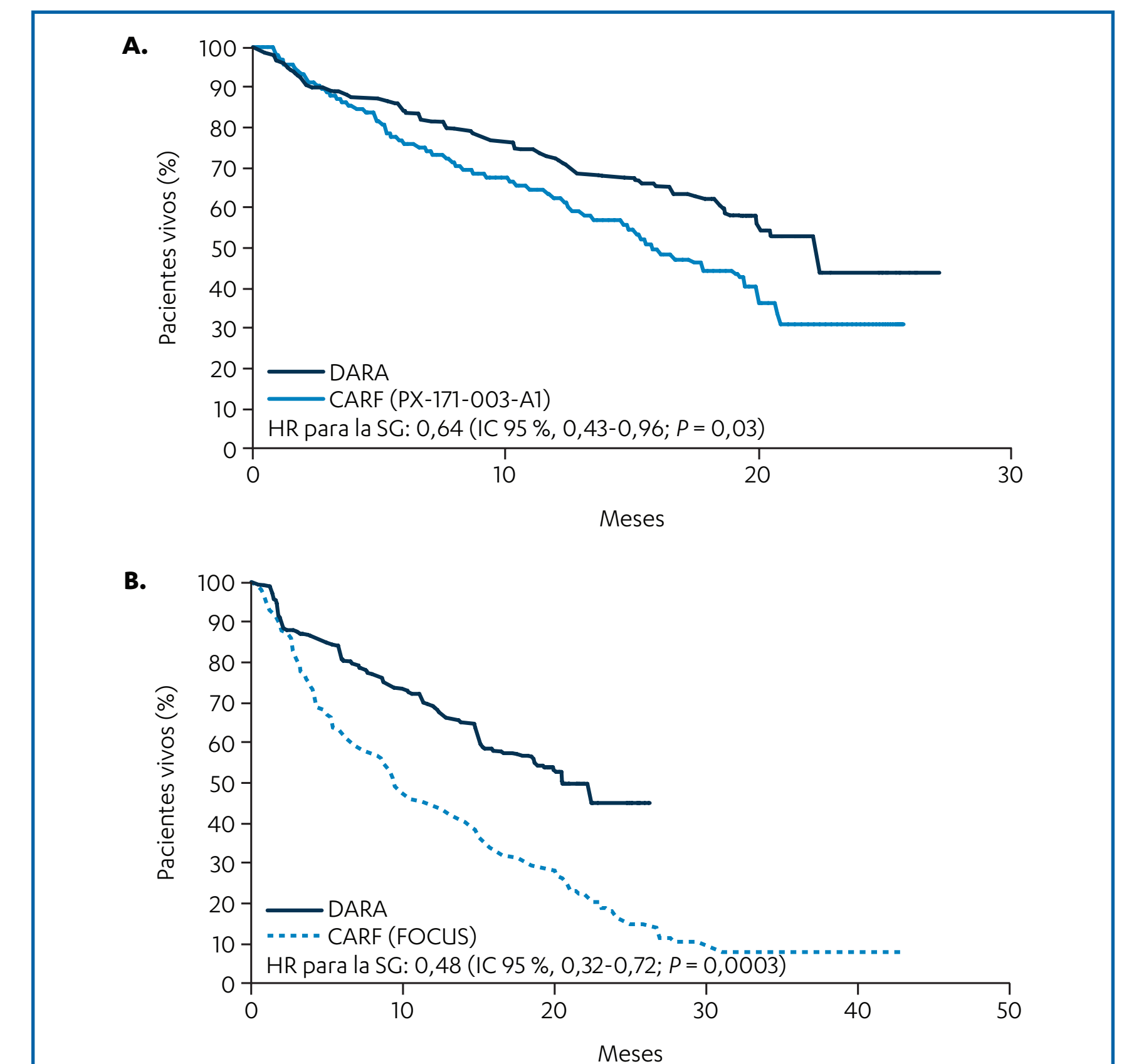
Tabla 2. Datos demográficos de referencia y características basales de los pacientes tratados con DARA y con CARF (FOCUS)

	CARF (FOCUS)	DARA (agrupados)	DARA (agrupados; ajustados)
N	157	148	137
Refractarios (%)			
Bortezomib	66	84	66
Número de tratamientos anteriores			
Mediana	5	5	5
>6 (%)	29	28	29
ACr, ml/min			
30-50 (%)	18	20	18
<30 (%)	11	3	11
Estado ECOG (%)			
0-1	81	93	81
2	19	7	19
Mediana de tiempo desde el diagnóstico, años	6,00	5,12	5,95
TAPH previo (%)	68	78	68
Edad, años			
Mediana	63	64	63
>65 (%)	48	46	48

DARA, daratumumab; CARF, carfilzomib; ACr, aclaramiento de creatinina; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; TAPH, trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

- El HR ajustado por la CI (IC 95 %) para la SG entre los pacientes tratados con DARA frente a CARF (PX-171-003-A1) fue de 0,64 (0,43-0,96); P = 0,0289 cuando todas las características de referencia disponibles se ajustaron (Imagen 2A)
- DARA reduce el riesgo de muerte en un 36 % en comparación con CARF (PX-171-003-A1)

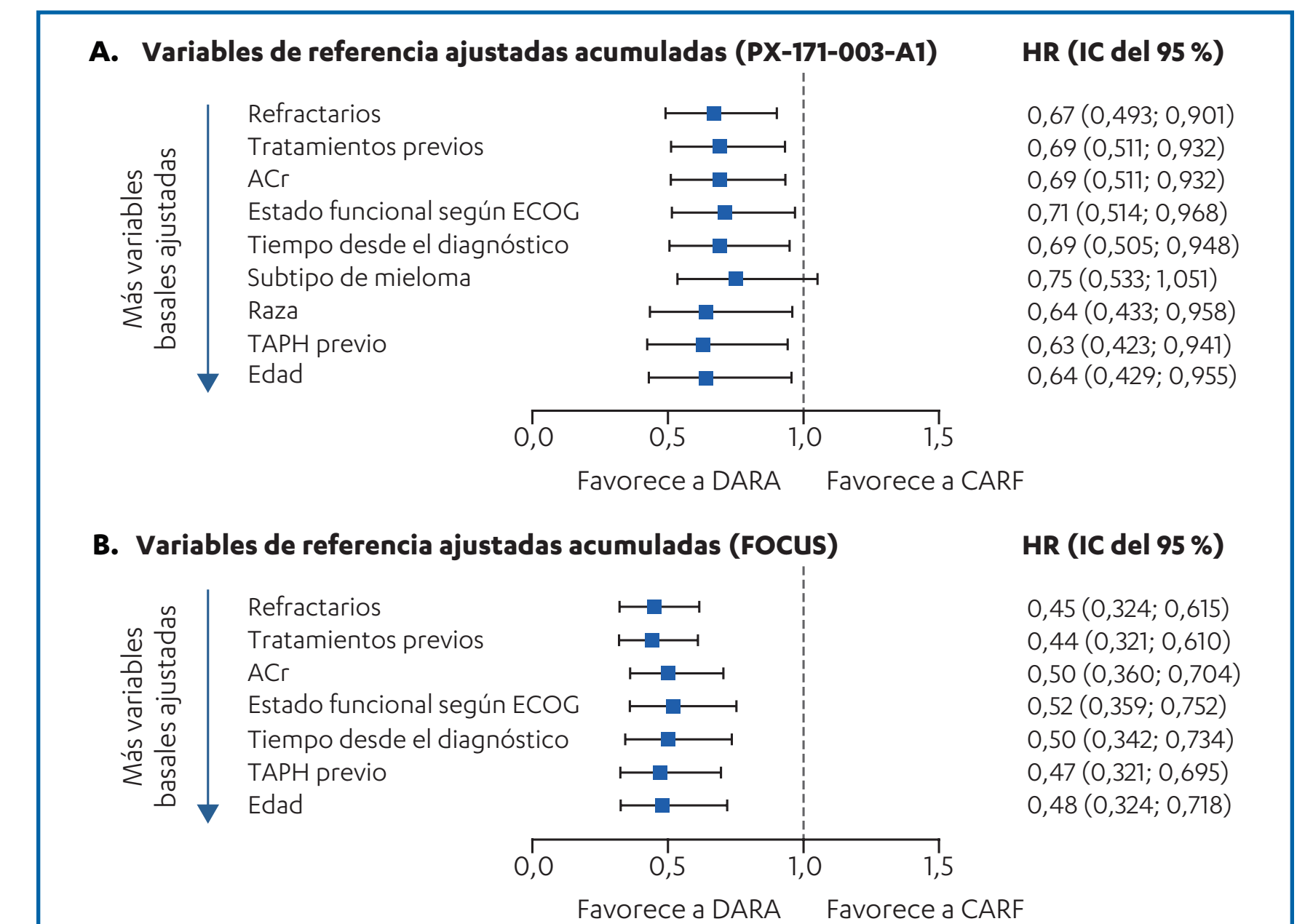
- El HR ajustado por la CI (IC 95 %) para la SG entre pacientes tratados con DARA frente a CARF (FOCUS) fue de 0,48 (0,32-0,72); P = 0,0003 cuando todas las características basales disponibles se ajustaron (Imagen 2B)
- DARA reduce el riesgo de muerte en un 52 % en comparación con CARF (FOCUS)



CI, comparación indirecta ajustada; DARA, daratumumab; CARF, carfilzomib; HR, hazard ratio.

Imagen 2. CI de la SG entre los pacientes tratados con DARA frente a CARF en PX-171-003-A1 (A) y FOCUS (B).

- En general, los HR son consistentes independientemente del número de características basales ajustadas, lo que indica la solidez de los resultados (Imágenes 3A y 3B)



La lista de covariables utilizada para determinar los HR es acumulativa de arriba hacia abajo en las imágenes 3A y 3B. HR, hazard ratio; SG, supervivencia global; CARF, carfilzomib; IC, intervalo de confianza; DARA, daratumumab; CARF, carfilzomib; ACr, aclaramiento de creatinina; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; TAPH, trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Imagen 3. HR para la SG con diferente número de características basales ajustadas: CARF en PX-171-003-A1 (A) y FOCUS (B).

CONCLUSIONES

- Los resultados de este análisis para comparar indirectamente datos de varios ensayos clínicos sugieren que DARA monoterapia mejora la SG en comparación con CARF monoterapia en los pacientes con MM intensamente pretratados y refractarios de 2 ensayos distintos
 - La tendencia fue consistente en los dos ensayos de CARF analizados
 - El análisis primario sugiere una reducción del 36 % (PX-171-003-A1) al 52 % (FOCUS) en el riesgo de muerte en comparación con CARF monoterapia
- Limitaciones del estudio
 - Falta de aleatorización
 - Se utilizaron diferentes criterios de elegibilidad para GEN501 y SIRIUS
 - Posibles factores de confusión residuales respecto a características no observadas en los pacientes
- En ausencia de ensayos directos, las comparaciones indirectas pueden proporcionar una visión útil a los clínicos y otros decisores acerca de la eficacia relativa de varios tratamientos para los pacientes con MM^{14,15}

REFERENCIAS

- Kumar SK, et al. *Leukemia*. 2012;26(1):149-157.
- Usmani SZ, et al. *Oncologist*. 2016; doi:10.1634/theoncologist.2016-0104.
- Usmani SZ, et al. *Blood*. 2016;128(1):37-44.
- Pallamrao A, et al. *N Engl J Med*. 2016;375(13):1254-1264.
- Dimopoulos MA, et al. *N Engl J Med*. 2016;375(13):1319-1331.
- DARZALEX™ (daratumumab) injection, for intravenous use [package insert]. Horsham, PA, USA: Janssen Biotech, Inc.; 2015.
- Meckage K. *Drugs*. 2016;76(2):275-281.
- European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004077/WC500027298.pdf. Accessed 27 October 2016.
- European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_information/human/004077/WC500027296.pdf. Accessed 27 October 2016.
- Siegel DS, et al. *Blood*. 2012;120(14):2817-2825.
- KYPROLIS® (carfilzomib) for injection, for intravenous use [package insert]. Thousand Oaks, CA, USA: Onyx Pharmaceuticals, Inc.; 2012.
- Ludwig H, et al. *Ann Oncol*. 2014;25(suppl 4): Abstract LB243.
- Signorovitch J, et al. *Value Health*. 2012;15(6):940-947.
- Malangone E, Sherman S. *SAS Global Forum*. 2011. Paper 228-2011.
- Signorovitch J, et al. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(10):935-945.
- Loikness HK, et al. *N Engl J Med*. 2015;373(13):1207-1216.
- Lionel S, et al. *Lancet*. 2016;387(10027):1551-1560.
- Rajkumar SV, et al. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2007;20(4):445-460.
- Guyot P, et al. *BMC Med Res Methodol*. 2012;12:9.

RECONOCIMIENTOS

El apoyo editorial fue proporcionado por el Dr. Jason Jung, de MedErgy, 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 references. The PDF should not be altered or reproduced in any way. http://jij.vjcongresso.scientificpresentations.org/VanSanden_JJ01164_S.pdf

