|  |
| --- |
| **ISATUXIMAB + POMALIDOMIDA + DEXAMETASONA en Mieloma Múltiple Recidivante o Refractario**  Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía |
| *Octubre 2020*  *(Revisado febrero 2021)* |

**1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME .................................................... 3**

**2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN ..........................................................….. 3**

**3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD ...........................………. 3**

**3.1 Área descriptiva del medicamento ..............................................................................…....... 3**

**3.2 Área descriptiva del problema de salud ................................................................................ 4**

**3.2.a Descripción estructurada del problema de salud ......................................................…....... 4**

**3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias .............................................................. 6**

**3.3 Características comparadas con otras alternativas similares ................................................. 15**

**4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA. ..................................................................................... 17**

**4.1 Mecanismo de acción. .......................................................................................................... 17**

**4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación. ........................…........ 17**

**4.3 Posología, forma de preparación y administración. .............................................................. 17**

**4.4 Utilización en poblaciones especiales. .................................................................................. 18**

**4.5 Farmacocinética. .................................................................................................................. 19**

**5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA. ............................................................................................... 19**

**5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada ..............................…........ 19**

**5.1.b Variables utilizadas en los ensayos .................................................................................... 20**

**5.2.a Resultados de los ensayos clínicos ...........................................................................…....... 21**

**5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados ...........................…...... 25**

**5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas .......................................................…...... 28**

**5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones ......…...... 28**

**5.3.Revisiones sistemáticas publicadas ..................................................................................... 28**

**5.3.b Comparaciones indirectas (CCII) ....................................................................................... 28**

**5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas ........................................................................... 28**

**5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia........................................................... 31**

**5.4 Evaluación de fuentes secundarias ...................................................................................... 31**

**5.4.1 Guías de Práctica clínica ................................................................................................... 31**

**5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes ....................................................... 31**

**5.4.3 Opiniones de expertos ...................................................................................................... 33**

**5.4.4 Otras fuentes...........................................................................................................…....... 33**

**6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD. ........................................................................................... 34**

**6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica .......................................................................... 34**

**6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos ...................................................... 34**

**6.2 Ensayos Clínicos comparativos. ............................................................................................ 36**

**6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad ................................................................................... 36**

**6.4 Precauciones de empleo en casos especiales ......................................................................... 37**

**7. AREA ECONÓMICA .................................................................................................................. 38**

**7.1 Coste tratamiento. Coste incremental.................................................................................... 38**

**7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados .......................................................…........ 44**

**7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios .........................................................…....... 44**

**7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital .............…....... 45**

**7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria. ..........…....... 46**

**7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal .................................. 46**

**8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA. ....................................................................................... 48**

**8.1 Descripción de la conveniencia ....................................................................................…....... 48**

**8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento ...................................…....... 48**

**9. AREA DE CONCLUSIONES. ..............................................................................................…....... 48**

**9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas ......…...... 48**

**9.2 Decisión .......................................................................................................................…...... 50**

**9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF) .........................…...... 50**

**9.4 Plan de seguimiento ....................................................................................................…...... 50**

**10. BIBLIOGRAFÍA ..............................................................................................................…..... 50**

**11. ANEXOS ............................................................................................................................... 54**

**Glosario:**

CHMP = Committee for Medicinal Products for Human Use

MM = mieloma múltiple

SG = supervivencia global

SLP = supervivencia libre de progresión

EMR = enfermedad mínima residual

ECA = ensayo clínico aleatorizado

ESMO= European Society for Medical Oncology

RC = respuesta completa

RPMB = respuesta parcial muy buena

IMWG = International Myeloma Working Group

IPT = Informe de Posicionamiento Terapéutico

ISS = International Staging System

ISS = R-International Staging System revisado

MO= médula ósea

NCCN = National Comprehensive Cancer Network

NICE = National Institute for health and Care Excellence

LDH = lactato deshidrogenasa

FISH = fluorescent in situ hybridization, hibridación fluorescente in situ

IC = intervalo de confianza

HR = hazard ratio

ATE = alternativas terapéuticas equivalentes

ORR = tasa de respuesta global, del inglés, overall response rate

TASPE = Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos

TP = tiempo hasta progresión

DR = duración de respuesta

TPT = tiempo hasta próximo tratamiento

ECOG/PS = del inglés, Eastern Cooperative Oncology Group/Performance status

EA = reacción adversa

IP = Inhibidor del proteasoma

Este informe ha sido revisado por el Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA).

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones. Las propuestas presentadas y su repercusión en el informe final se reflejan en el anexo correspondiente.

**Citar este informe como:** Villalba Moreno AM, Montero Pérez O. ISATUXIMAB con pomalidomida y dexametasona en Mieloma Múltiple Recidivante o Refractario . Informe de evaluación para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Octubre 2020 (revisado febrero 2021).

Disponible en: <http://safh.org/historico-de-informes/>

También en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>

Este informe utiliza como base para su elaboración el **Programa MADRE 4.0 (GENESIS-SEFH).**

|  |
| --- |
| **1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME** |

**Fármaco:** Isatuximab

**Indicación clínica:** En combinación con pomalidomida y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple (MM) resistente al tratamiento o recidivante que han recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y un inhibidor del proteosoma (IP) y han demostrado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

**Autores / Revisores:** Angela María Villalba Moreno / Olalla Montero Pérez

**Tipo de informe:** Original

**Declaración de conflicto de Intereses de los autores:** No existen conflictos de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.

|  |
| --- |
| **2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN** |

**Justificación de la solicitud**: Revisión a demanda del grupo GHEMA, por tratarse de un fármaco novedoso cuyo lugar en terapéutica precisa de la evaluación en el entorno hospitalario.

|  |
| --- |
| **3.- ÁREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD** |

**3.1 Área descriptiva del medicamento**

**Nombre genérico**:Isatuximab

**Nombre comercial**: SarclisaⓇ

**Laboratorio**: Sanofi-Aventis Groupe

**Grupo terapéutico**. Denominación: Anticuerpo monoclonal

**Código ATC:** L01XC38

**Vía de administración**: Intravenosa

**Tipo de dispensación**: Uso hospitalario

**Información de registro**: Vía de registro centralizado por EMA (30/05/2020).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Presentaciones y precio** | | | |
| Forma farmacéutica y dosis | Nº de unidades por envase | Código | Coste por unidad PVL + IVA |
| Vial 20 mg/ml Solución para para infusión vial 5 mL | 1 | 728802 | No declarado |
| Vial 20 mg/ml Solución para para infusión vial 25 mL | 1 | 728803 | No declarado |

**3.2 Área descriptiva del problema de salud**

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad neoplásica hematológica que se caracteriza por una proliferación neoplásica de un clon de células plasmáticas (CP) derivadas de células B que producen una inmunoglobulina monoclonal (componente M), habitualmente IgG κ o λ, o IgA κ o γ. Dichas células plasmáticas proliferan en la médula ósea (MO) y pueden afectar la funcionalidad de múltiples órganos, entre ellas destrucción ósea (anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal y afectación ósea)1.

**3.2.a Descripción estructurada del problema de salud**

Se consultaron las principales guías clínicas que abordan el MM: UptoDate1, National Comprehensive Cancer Network2 (NCCN), National Institute for health and Care Excellence3 (NICE) y Grupo Cooperativo para el Estudio de Gammapatías Monoclonales de Castilla y León4.

|  |  |
| --- | --- |
| **Descripción del problema de salud** | |
| Definición | Se trata de una proliferación de CP clonales en MO en proporción ≥10% o plasmocitoma en tejido óseo o blando comprobado por biopsia. Se debe realizar un diagnóstico diferencial entre MM sintomático, asintomático o “*smoldering*” y la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), ya que la actitud terapéutica es diferente1.  Los **criterios diagnósticos** para el **MM sintomático** son los propuestos por el International Myeloma Working Group5 (IMWG):  Presencia de componente M sérico ≥3 g/dl y/o ≥10% CP en MO junto con sintomatología o daño tisular por mieloma, lo que se conoce por síntomas CRAB (anemia, hipercalcemia, lesiones osteolíticas, osteopenia severa o fracturas patológicas e insuficiencia renal). Además, la presencia de ≥ 60% de CP clonales en MO, una ratio cadena ligera libre alterada/no alterada ≥100 o >1 lesión focal >5 mm debería considerarse MM independientemente de la presencia o ausencia de lesión en órganos diana (nuevos criterios). La intención es la detección temprana de los que tienen mayor riesgo de pasar a ser sintomáticos.  El MM es una enfermedad incurable y casi todos los pacientes pasan por periodos de recaída y remisión que se definen:  **-Refractarios primarios:** no responden al tratamiento. Existe progresión durante el tratamiento o bien en los 60 días de finalizado el tratamiento.  **-Recaídas con enfermedad resistente o sensible:** enfermedad con respuesta a la terapia previa y que progresa al menos 60 días después de finalizar el tratamiento anterior. Se produce cuando el paciente está fuera de tratamiento o sólo con mantenimiento.  **-"non-responding/non-progressing":** pequeño grupo de pacientes que no muestran criterios de respuesta al tratamiento pero que presentan una enfermedad estable. |
| Principales manifestaciones clínicas | Las tres manifestaciones clásicas son lesiones óseas, anemia y alteraciones renales. También se produce hiperviscosidad sanguínea que puede derivar en trombosis e hipercalcemia, además de una susceptibilidad mayor a las infecciones. El daño orgánico determina la morbilidad progresiva de MM que en última instancia desembocará en mortalidad asociada a infección o destrucción ósea y, menos frecuentemente a complicaciones neurológicas e hiperviscosidad. |
| Incidencia y prevalencia | El MM representa el 1% de todas las neoplasias y el 10% de las hemopatías malignas. Su incidencia es de 30-50 casos/ millón de habitantes/ año, con una edad media al diagnóstico de 65 años (tan sólo el 15% tienen menos de 50 años)6. En 2018, se registraron 30.770 nuevos casos de MM diagnosticados en EEUU, representando el 1.8% de todos los nuevos cánceres. El número de muertes estimadas por MM en 2018 fue 12.770, representando el 2.1% de las muertes por cáncer7. En España, la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) estimó en 2020, una incidencia ajustada a la población estándar europea de 5,3 y 3 por 100.000 habitantes/año, para hombres y mujeres, respectivamente8. |
| Evolución / Pronóstico | La mediana de supervivencia antes de la incorporación de la quimioterapia era aproximadamente 7 meses. Tras la irrupción de la quimioterapia, el pronóstico mejoró, alcanzando una mediana de supervivencia de 24 a 30 meses y una supervivencia a 10 años del 3%. Hoy en día, el pronóstico según International Staging System (ISS) y International Staging System revisado (R-ISS) es9:  \*\***R-ISS I - ISS I** (beta 2 microglobulina sérica <3,5 mg/L y albúmina ≥3.5 g/dL), con lactato deshidrogenasa (LDH) normal y sin deleción 17p, translocación 4;14 o translocación 14;16, según hibridación fluorescente *in situ* (FISH). La supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) a cinco años fueron del 82 y 55%, respectivamente. La mediana de SG no fue alcanzada a los 5 años y la mediana de SLP fue de 66 meses.  \*\* **R-ISS II - ni etapa I ni III**. La SG y SLP estimadas a 5 años fueron 62 y 36%, respectivamente. La mediana de SG y SLP fueron 83 y 42 meses, respectivamente.  **\*\* R-ISS III - ISS III** (beta 2 microglobulina ≥5.5 mg/L) con LDH por encima de los límites normales y/o detección de uno de los siguientes por FISH: deleción 17p, translocación 4;14 o translocación 14;16. La SG y SLP estimadas a cinco años fueron 40 y 24%, respectivamente. La mediana de SG y SLP fueron de 43 y 29 meses. |
| Grados de gravedad / Estadiaje | El estadiaje suele realizarse usando dos escalas que valoran el pronóstico. El sistema ISS fue recientemente revisado9 (Revised ISS, R-ISS)incorporándose dos nuevos parámetros: nivel sérico de LDH y presencia de determinadas alteraciones a nivel cromosómico. Algunas como t(4;14), del(17/17p), t(14;16), t(14;20), ausencia de hiperdiploidía o ganancia en 1q confieren características de alto riesgo al mieloma y pueden acompañarse de un peor pronóstico:  - Según ISS:  **Estadio I.** Beta-2 microglobulina sérica < 3,5 mg/L, albúmina sérica ≥ 3,5 g/dL.  **Estadio II.** No cumple I ni III.  **Estadio III.** Beta-2 microglobulina sérica ≥ 5,5 mg/L.  - Según R-ISS:  **Estadio I.** ISS estadio I, riesgo estándar de anomalías cromosómicas (por FISH) y LDH sérico ≤ límite superior de normalidad  **Estadio II.** No cumple I ni III.  **Estadio III.** ISS estadio III, riesgo elevado de anomalías cromosómicas (por FISH) y LDH sérica > límite superior de normalidad.  También existe otra escala (Durie Salmon) que clasifica a los pacientes según la hemoglobina, calcio sérico, resultados radiográfico y niveles de inmunoglobulinas. |
| Carga de la enfermedad\* | El MM requiere de una elevada asistencia ambulatoria, hospitalaria y tratamientos costosos. Dado que se caracteriza por frecuentes bajadas de recuentos sanguíneos, requieren continuas transfusiones. La disregulación ósea conlleva fracturas y alteraciones de los niveles plasmáticos de calcio, mayor riesgo de infecciones o alteraciones de la función renal (algunos pacientes precisan diálisis) y secuelas del propio tratamiento. El aumento de la supervivencia a la enfermedad también incrementa la evolución hacia el deterioro físico, la discapacidad y la necesidad de un cuidador.  Así, según un informe realizado por un grupo de trabajo en España los costes totales anuales de los servicios ambulatorios ascenderían a 437,76 M€ (49,1%), los costes de hospitalizaciones a 291,55 M€ (32,7%) y las prescripciones complementarias (fármacos complementarios al tratamiento del MM) a 162,27 M€ (18,2%). Los costes farmacológicos representan un 28,5% sobre el total de los costes directos del MM10. |

\* datos de ingresos hospitalarios, visitas a urgencias, discapacidad, necesidad de cuidador

**3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias**

El MM1-4 sigue siendo actualmente una patología rara vez curable, por lo que la finalidad del tratamiento es paliativa. El objetivo de los tratamientos es la prolongación de la supervivencia y el mantenimiento de una calidad de vida óptima mediante el control de la enfermedad y el alivio de los síntomas. Algunos pacientes progresan rápidamente a pesar del tratamiento y otros no requieren terapia durante varios años. Los factores que influyen en la evolución de la enfermedad son la estadificación (carga tumoral), factores del paciente (edad, riesgo citogenético y estado general), agresividad de la enfermedad y la disponibilidad y respuesta a la terapia.

De forma general, sólo debe iniciarse tratamiento en pacientes con criterios de MM pues no hay evidencia de que un tratamiento precoz en el paciente asintomático prolongue la supervivencia.

En la actualidad, el abordaje se basa en la utilización de los siguientes tratamientos, algunos de los cuales pueden emplearse de forma combinada:

· Agentes inmunomoduladores (IMiD) (talidomida, lenalidomida, pomalidomida)

Inhibidores de proteasomas (IP) (bortezomib, carfilzomib)

· Inhibidores de histona deacetilasa (HDAC) (panobinostat)

· Anticuerpos monoclonales (daratumumab, elotuzumab)

· Quimioterapia (melfalán, vincristina, ciclofosfamida, etopósido, doxorrubicina, doxorrubicina liposomal, bendamustina)

· Corticoides

· Trasplante de células madre en pacientes candidatos

Según la guía NCCN2, las terapias iniciales o de primera línea en pacientes no candidatos a trasplante son:

* Bortezomib/Lenalidomida/Dexametasona
* Daratumumab/Lenalidomina/Dexametasona
* Lenalidomida / Dexametasona a bajas dosis
* Bortezomib/Ciclofosfamida/Dexametasona

En pacientes candidatos a trasplante, los tratamientos preferentes de primera línea son:

* Bortezomib/Lenalidomida/Dexametasona
* Bortezomib/Ciclofosfamida/Dexametasona

Como terapia de mantenimiento, las principales son bortezomib y lenalidomida, ambas en monoterapia.

En UpToDate se propone un algoritmo para iniciar el tratamiento en función del riesgo citogenético y la posibilidad de transplante11.

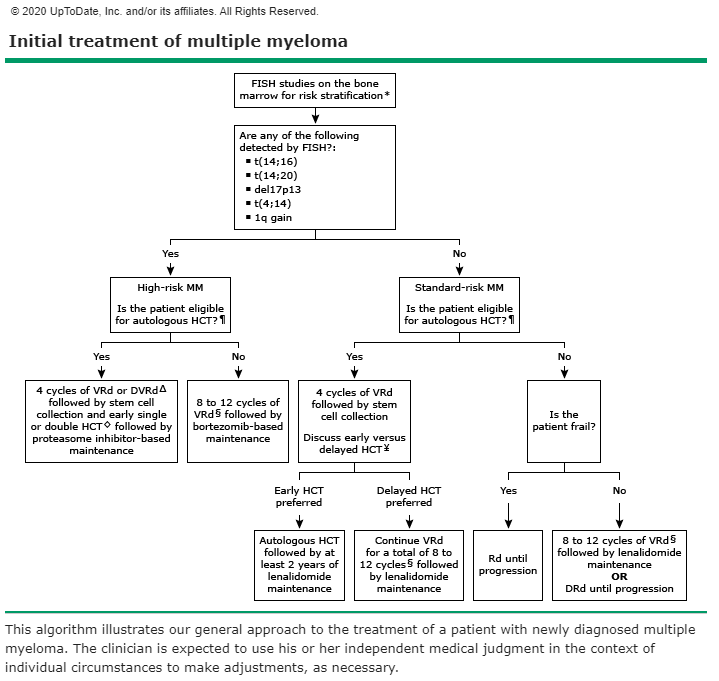


Figura 1. Algoritmo de tratamiento en pacientes naive según UpToDate 2020

Las guías de práctica clínica nacionales publicadas en 2020 destacan por recomendar en pacientes en primera línea combinaciones de tratamiento que añaden daratumumab o combinaciones como bortezomib+lenalidomida+dexametasona frente a lenalidomida+dexametasona. En la Figura 2 se muestra el algoritmo de tratamiento en primera línea según la Guía Andaluza para el Diagnóstico y Tratamiento del Mieloma Múltiple12. La selección del tratamiento en pacientes no candidatos a Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos (TASPE), se realiza en función de la edad del paciente y la fragilidad principalmente. Así, en pacientes FIT o intermedio FIT se recomienda valorar fundamentalmente daratumumab+bortezomib+melfalán+prednisona ó bortezomib+lenalidomida+dexametasona (este último esquema con dosis reducidas en intermedio FIT). En pacientes frágiles mayores con una esperanza de vida corta, la recomendación es tratar con intención paliativa con esquemas con ciclofosfamida+prednisona o melfalán+prednisona.



Figura 2: Algoritmo de tratamiento en primera línea según sean candidatos o no a TASPE (Guía Andaluza para el Diagnóstico y Tratamiento del Mieloma Múltiple,2020).

También en la Guía del grupo de estudio de Gammapatías Monoclonales de Castilla y León4 el tratamiento recomendado en primera línea en pacientes no candidatos a TASPE es daratumumab+bortezomib+melfalán+prednisona si son pacientes que presentan buen estado general.

Tras la progresión a la terapia inicial, la siguiente opción dependerá del tratamiento previo, duración de la remisión, comorbilidades y preferencias del paciente.

Como ejemplo para la elección de la siguiente terapia, talidomida y la lenalidomida son ambos inmunomoduladores (IMiD), por tanto, en aquellos pacientes que no responden a un régimen que contiene uno de estos agentes, iniciar el tratamiento con un fármaco que tenga un mecanismo de acción diferente, como bortezomib. Los pacientes que han progresado a pesar de la terapia inicial con bortezomib pueden tratarse con un régimen que contiene cualquier inmunomodulador, talidomida o lenalidomida. La elección entre estos fármacos se basa en el perfil de seguridad.

A continuación, se muestran las terapias en pacientes previamente tratados según la NCCN2.

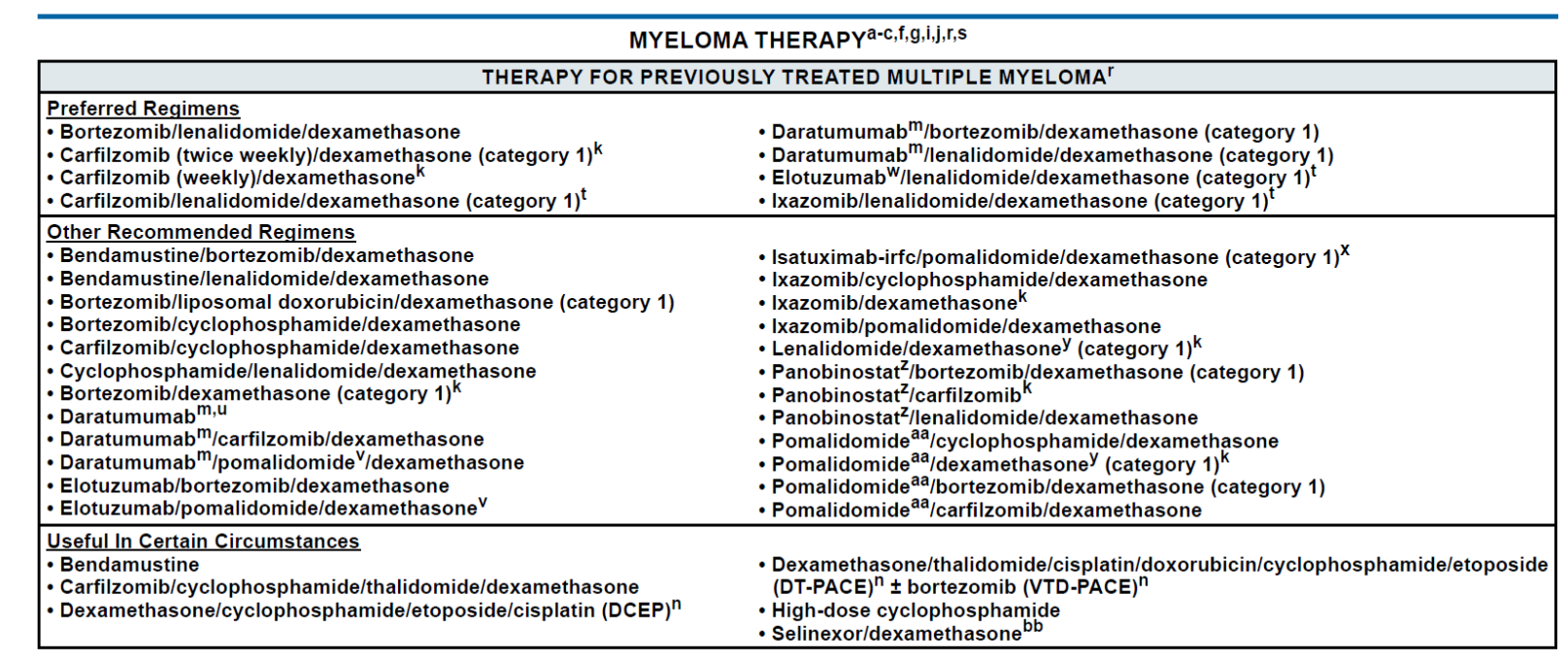


Figura 3. Terapias para pacientes previamente tratados según NCCN

Según la NCCN, si el paciente recae más de 6 meses después tras completar la terapia inicial, podría retratarse con el mismo régimen. Aunque en caso de recaídas, las tasas de respuesta y su duración son generalmente inferiores a los de la respuesta inicial y se acortan progresivamente con cada régimen sucesivo.

En la Figura 4 se muestran los tratamientos recomendados en pacientes refractarios o en recaída según la Guía Andaluza para el Diagnóstico y Tratamiento del Mieloma Múltiple.

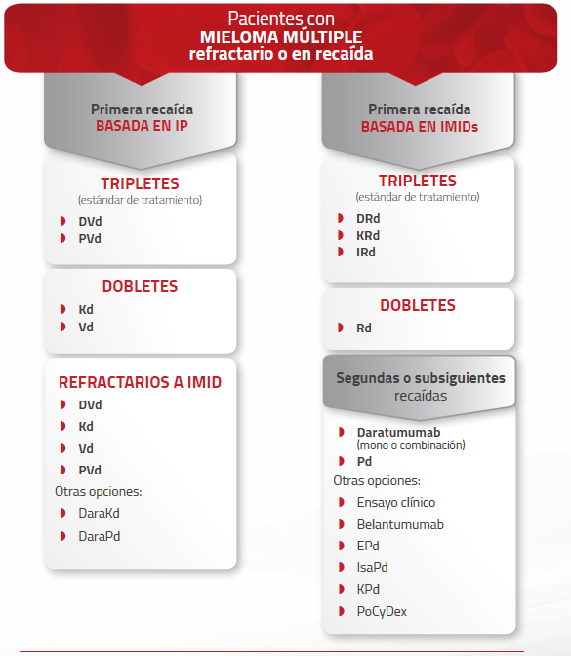


Figura 4: Algoritmo de tratamiento en pacientes refractarios o en recaída (Guía Andaluza para el Diagnóstico y Tratamiento del Mieloma Múltiple, 2020).

En la primera recaída, según recomendaciones de la ASCO, los pacientes con buen estado general deberían recibir una terapia triple frente a la doble debido a la mejora de resultados clínicos. La triple terapia se define como aquella que incluye dos agentes novedosos más esteroides. De hecho, en los últimos años se han aprobado nuevos fármacos como daratumumab, elotuzumab, carfilzomib, ixazomib y panobinostat para la triple combinación frente a la doble en pacientes con MM en recaída y/o refractarios. La elección del régimen triple o doble también debe considerar el perfil de efectos adversos ya que con el tratamiento triple también aumenta la toxicidad. Los pacientes con una recaída agresiva pueden necesitar la combinación de varios fármacos, mientras que aquellos frágiles o ancianos pueden ser candidatos a regímenes mejor tolerados13.

De esta forma, los pacientes que progresan con IMiDs también pueden responder a la adición de otros fármacos activos a su régimen de tratamiento existente. Por ejemplo, si progresan con lenalidomida y dexametasona pueden responder a la adición de bortezomib. También aquellos que progresan con bortezomib y dexametasona pueden responder a la adición de ciclofosfamida.

En la última década, la inclusión de nuevas opciones terapéuticas para el abordaje del MM ha mejorado la supervivencia de estos pacientes:

**Pomalidomida** es un agente inmunomodulador autorizado en 2013 por la EMA en combinación con dexametasona en pacientes con MM en recaída o refractario que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib. El estudio pivotal CC-4047-MM-00314 evaluó pomalidomida + dexametasona a dosis bajas frente a dexametasona a dosis altas, obteniendo una mediana de SLP fue de 4,0 meses frente a 1,9 meses (HR 0,48, IC 95%, 0,39 – 0,60). En 2015, el IPT publicado por la AEMPS15 emitió una recomendación de uso con al menos dos líneas de tratamiento anterior, con un mínimo de 2 ciclos cada una, y exposición previa a lenalidomida, bortezomib y un agente alquilante. En pacientes con respuesta a lenalidomida o bortezomib en los que la recaída se produjese más de 6 meses después de finalización del tratamiento, se valoraría retratar con el mismo fármaco antes de administrar pomalidomida. En 2019 el Comité de Medicamentos de Usos Humanos (CHMP) emitió una nueva indicación para pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes que hayan recibido al menos un tratamiento previo, incluyendo lenalidomida. Se basa en los resultados del estudio CC-4047-MM-00716, con una media de SLP de 11,2 meses en pacientes tratados con pomalidomida, bortezomib y dexametasona a dosis bajas frente a 7,1 meses en el grupo de bortezomib y dexametasona. Hasta el momento, está incluido en la prestación farmacéutica del SNS, restringiendo su uso para tercera y cuarta línea según la indicación autorizada, en combinación con dexametasona para MM resistente al tratamiento o recidivante que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

**Carfilzomib** es un inhibidor selectivo e irreversible del proteasoma de nueva generación, estructuralmente diferente a bortezomib y con mejor perfil de seguridad. En 2015 fue aprobado por la EMA en combinación con lenalidomida y dexametasona o dexametasona sola para el tratamiento de pacientes adultos con MM que han recibido como mínimo un tratamiento. Por un lado, la combinación con lenalidomida y dexametasona se basó en el estudio ASPIRE17 que comparaba carfilzomib + lenalidomida + dexametasona con lenalidomida + dexametasona, obteniéndose una mediana de SLP de 26,3 meses frente a 17,6 meses (HR 0,69, IC95%, 0,57 - 0,83). Por otro lado, la indicación de carfilzomib con dexametasona se autorizó tras los resultados el ensayo ENDEAVOR18, que evaluó la combinación carfilzomib + dexametasona frente a bortezomib + dexametasona y en el que se obtuvo una mediana de SLP de 18,7 frente a 9,4 meses (HR 0,53; IC95%, 0,44 - 0,65). El IPT de carfilzomib19 publicado por la AEMPS en 2016 considera razonable valorar su uso en pacientes que hayan recibido una primera línea con bortezomib y hayan presentado respuesta y posterior progresión (recaída) antes de 6 meses de finalizado el tratamiento con bortezomib, o bien que se encuentren en progresión tras una reintroducción del mismo. En aquellos pacientes que hayan recaído tras los 6 meses de finalizar el tratamiento con bortezomib se desconoce la secuencia ideal entre retratar con bortezomib o administrar carfilzomib+dexametasona+ lenalidomida.

**Elotuzumab** es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 y que se dirige frente a la glicoproteína de superficie SLAMF7. Fue aprobado por la EMA en 2016 en combinación con lenalidomida y dexametasona en pacientes con MM con al menos un tratamiento anterior, basándose en los resultados del estudio CA20400420. Las medianas de SLP para el grupo que recibió elotuzumab fue de 18,5 meses vs 14,3 meses (HR 0,68, IC 95% 0,55 – 0,85). En 2019 el CHMP de la EMA aprobó una nueva indicación en combinación con pomalidomida y dexametasona en MM en recaída o refractario que han recibido al menos dos tratamientos previos incluyendo lenalidomida y un IP y que han demostrado progresión de la enfermedad en el último tratamiento. En el estudio pivotal CA204125 los pacientes tratados con la combinación de elotuzumab, pomalidomida y dexametasona obtuvieron una SLP mayor en un promedio de aproximadamente 5,5 meses (HR 0.54, 95% CI 0.34-0.86, p=0.0078) respecto a los tratados con pomalidomida y dexametasona21. Sin embargo, la Dirección General de la Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia emitió la resolución de no financiación para elotuzumab.

**Daratumumab** es un anticuerpo monoclonal humano IgG1κ que se une a la proteína CD38 que se expresa con un nivel alto en la superficie de las células tumorales del MM. Se autorizó en 2016 por la EMA en monoterapia en pacientes con MM en recaída y refractario que hubiesen recibido previamente un IP y IMiD. La autorización se basó en los resultados principalmente del MMY2002. Los datos mostraron unos resultados de ORR del 29 % (IC95% 21-39). El IPT publicado en enero de 2017 por la AEMPS concluía que, dada la carencia de alternativas terapéuticas en este tipo de pacientes, daratumumab en monoterapia podía ser considerado en aquellos que lo hubieran recibido previamente o que no fueran candidatos al resto de tratamientos disponibles22. En febrero de 2017 la EMA autorizó la siguiente indicación en combinación con lenalidomida+dexametasona ó bortezomib+dexametasona en pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo. Se basaron en los estudios MMY3003 y MMY3004, ambos estudios fase III que estudiaba la combinación de daratumumab con lenalidomida o bortezomib, respectivamente, junto con dosis bajas de dexametasona en pacientes con MM en recaída o refractario. Así, en el estudio MMY3003 daratumumab+lenalidomida+dexametasona mostró una reducción significativa del riesgo relativo de progresión de enfermedad o muerte respecto a lenalidomida+dexametasona (HR 0,37; IC 95%: 0,27 - 0,52 con p < 0,0001). Esta reducción del riesgo de progresión de enfermedad o muerte fue similar en MMY3004 con la combinación daratumumab+ bortezomib+dexametasona frente a bortezomib+dexametasona (HR 0,39; IC 95%; 0,28 - 0,53 con p < 0,0001). En junio 2018 se publicó el IPT por la AEMPS considerando que la combinación de daratumumab con bortezomib y dexametasona es una opción valorable en pacientes susceptibles que hayan experimentado recaídas tras, al menos, un tratamiento previo, mientras que la combinación con lenalidomida y dexametasona sería una opción para situaciones en las que se considere el tratamiento tras una segunda recaída23. La financiación actual del SNS restringe la combinación de daratumumab+lenalidomida+dexametasona a una tercera línea. En julio de 2018 se autorizó por la EMA la siguiente indicación en combinación con bortezomib+melfalán+prednisona en pacientes de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante, basándose en los resultados del estudio pivotal MMY3007, un estudio fase III que ha obtenido mejores resultados de SLP frente al estándar de tratamiento (bortezomib+melfalán+prednisona) con HR 0,5; p<0,0001. Como valoración final, se recomienda que para la selección del tratamiento se consideran diferentes factores, entre los que se encuentran: la agresividad de la enfermedad, la situación del paciente, el riesgo de desarrollar toxicidad, la presencia o no de enfermedad extramedular, el perfil citogenético y otros factores de riesgo presentes al diagnóstico que mantienen su influencia en la recaída, así como tener en cuenta la estrategia global del tratamiento considerando las posibles líneas posteriores24. Esta nueva indicación ha obtenido la financiación del SNS por lo que el IPT mantiene las mismas conclusiones y además refiere que se tengan en cuenta la eficiencia de las diversas alternativas para dicha elección de tratamiento.

La EMA ha autorizado dos indicaciones posteriores más para daratumumab que hasta el momento no tienen IPT publicado por la AEMPS ni resolución de financiación en el SNS. En octubre de 2019 autorizó la combinación con lenalidomida+dexametasona en pacientes de nuevo diagnóstico que no son candidatos a trasplante y en diciembre 2019 la combinación con bortezomib+talidomida+dexametasona en pacientes de nuevo diagnóstico que sí son candidatos a trasplante. Además, en abril de 2020 la EMA autorizó una nueva formulación por vía subcutánea y ha obtenido la financiación por el SNS, estando disponible desde el 1 de noviembre de 2020.

**Ixazomib** es un inhibidor del proteasoma que recibió una opinión negativa de la EMA en mayo de 2016; posteriormente, el CHMP consideró que presentaba un balance beneficio-riesgo favorable y en noviembre de 2016 autorizó la indicación en combinación con lenalidomida y dexametasona, en el tratamiento de pacientes adultos con MM que han recibido al menos un tratamiento previo. El ensayo pivotal fue el TOURMALINE-MM1 que evaluaba ixazomib+lenalidomida+ dexametasona frente a lenalidomida+dexametasona, en el que el análisis intermedio para la población por ITT ofreció unos resultados de eficacia de una mediana de PFS de 20,6 meses para el grupo ixazomib frente a 14,7 meses en el control (HR 0,74, IC95% 0,59 – 0,94). En el IPT publicado por la AEMPS en 2018, se planteaban dudas sobre los resultados ya que la combinación del triplete con ixazomib demostró ser superior en cuanto a SLP en el análisis primario, mientras que en un segundo análisis realizado a 23 meses con un mayor número de eventos no permitió la confirmación de este beneficio en términos de SLP25. Finalmente, la Dirección General de la Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia emitió la resolución de no financiación para ixazomib.

El IMWG en 2016 publicó una serie de recomendaciones farmacológicas específicas13. A continuación, se recogen las más importantes según la situación en la que se encuentre el paciente, junto con otras recomendaciones más actualizadas recogidas en otras guías como la NCCN o las recomendaciones de la ASCO:

**Primera recaída:**

-En pacientes con una respuesta prolongada y de calidad, puede considerarse retratar si han pasado al menos 6-9 meses desde la finalización del tratamiento. Una alternativa sería emplear un fármaco de otra clase y reservar el fármaco previo para una segunda recaída2,13.

-El tratamiento de las recaídas bioquímicas (definidas según la IMWG como un aumento en paraproteína en suero u orina en ausencia de signos clínicos o síntomas de MM) debe ser individualizado. Factores para considerar: tolerancia del paciente al tratamiento anterior, la tasa de aumento de marcadores de MM, riesgo citogenético, presencia de comorbilidades (neuropatía, insuficiencia renal), fragilidad y preferencia del paciente. Tanto los pacientes de alto riesgo citogenético como aquellos con una recaída temprana después del trasplante o de la terapia inicial, deben ser tratados inmediatamente. Se recomienda un seguimiento estrecho en pacientes de progresión lenta y en las recaídas de los asintomáticos7.

- En pacientes que presentaron respuesta subóptima o toxicidad significativa con el tratamiento inicial, se recomienda emplear un régimen que incorpore un fármaco al que el paciente no haya sido previamente expuesto.

-No hay preferencias entre regímenes basados en lenalidomida, bortezomib o ambos; la elección deberá basarse en la respuesta y tolerancia al tratamiento inmediatamente anterior, estado clínico actual, comorbilidades del paciente y acceso y disponibilidad de los fármacos.

- Se recomienda la triple terapia (definida como dos agentes nuevos como los IP, IMiD o anticuerpos monoclonales junto a corticoides) frente a la doble, siempre que sea posible según la tolerancia al tratamiento y las comorbilidades7.

- En pacientes con enfermedad de peor pronóstico debería administrarse tratamiento hasta progresión, mientras que en casos de enfermedad menos agresiva podrían considerarse períodos libres de tratamiento a criterio del médico y teniendo en cuenta al paciente.

- Carfilzomib y pomalidomida se recomiendan en pacientes refractarios o intolerantes a bortezomib y lenalidomida, respectivamente.

**Segunda recaída y posteriores:**

- Priorizar la participación en un ensayo clínico.

- Usar al menos un fármaco que no haya sido empleado previamente. Según UpToDate, se debe intentar usar dos nuevos medicamentos.

- En enfermedad de peor pronóstico se recomiendan regímenes basados en tres o cuatro fármacos, mientras que en pacientes con enfermedad menos agresiva podrían emplearse regímenes con uno o dos fármacos.

- En estos pacientes se recomienda administrar tratamiento hasta progresión o toxicidad no tolerada, momento en el cual debería emplearse un régimen alternativo.

**Recaída y enfermedad refractaria:**

En los casos más complejos en recaídas y refractarios a bortezomib, así como refractarios o no candidatos a tratamientos con IMiD (talidomida o lenalidomida), las opciones terapéuticas con carfilzomib y pomalidomida, respectivamente, en combinación con dexametasona, han mostrado eficacia13. A continuación, se muestra un algoritmo para seleccionar un tratamiento en pacientes con MM en recaída y refractarios, elaborado por Durer et al, según resistencias a tratamientos previos y el estado general del paciente26.

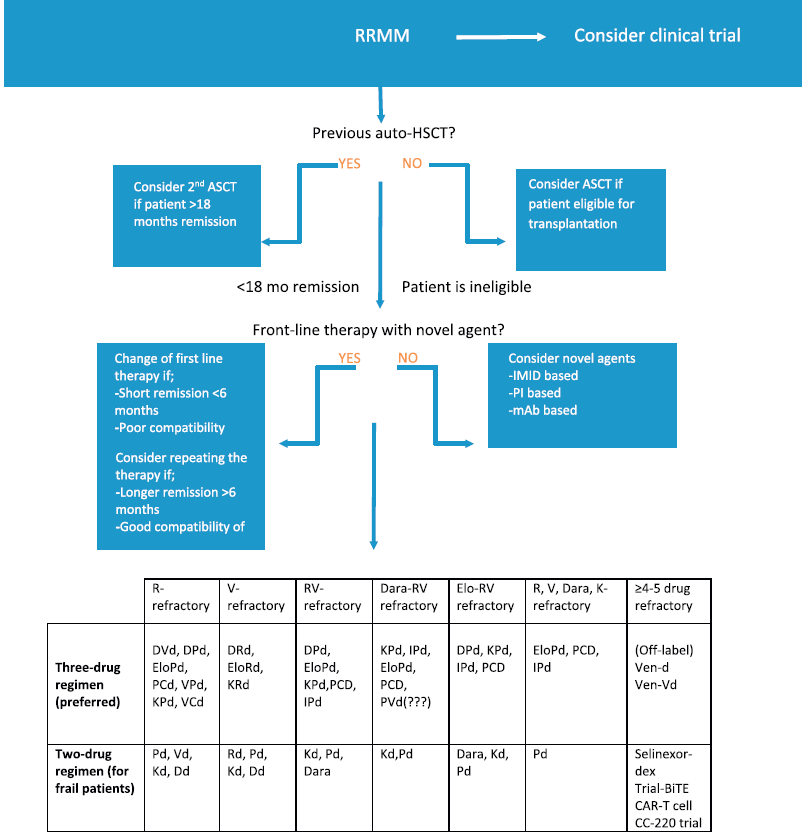


Figura 5. Algoritmo desarrollado por Durer et al. 2020 para el tratamiento en recaída y enfermedad refractaria.

La guía desarrollada por el grupo de estudio de Gammapatías Monoclonales de Castilla y León muestra recomendaciones de tratamiento en recaídas y en casos de refractariedad dobles (IP y IMiD) o triples (IP, IMiD y AcMo)4 (Figura 6). En estos últimos casos, se recomienda tratar con combinaciones fueras de ficha técnica o ensayos clínicos.

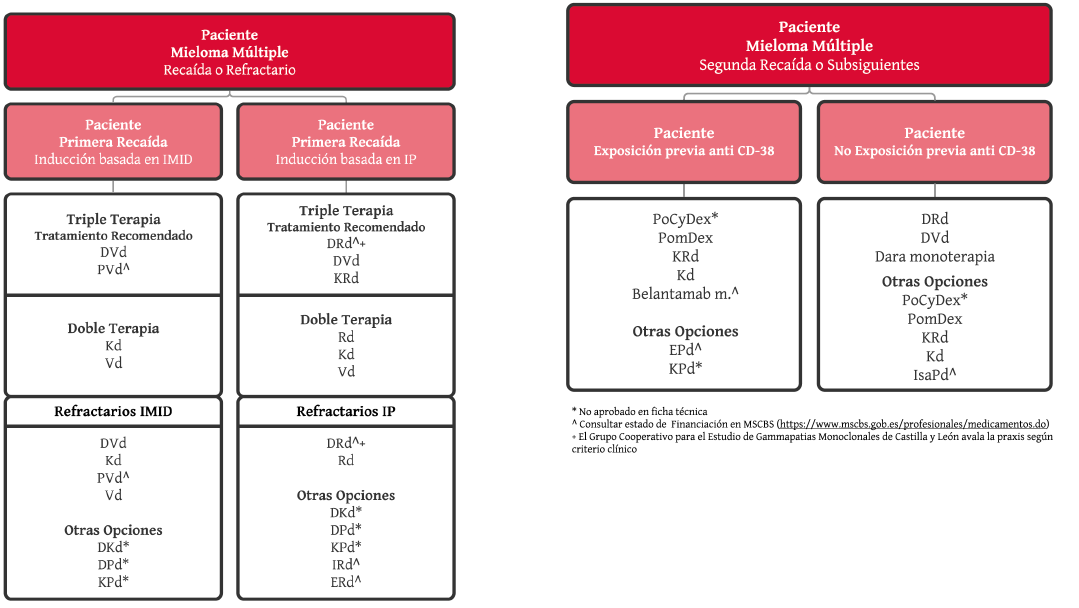


Figura 6: Algoritmo de tratamiento en recaídas o refractarios (Guía grupo de estudio de Gammapatías Monoclonales de Castilla y León, 2020)

De forma general, la elección del tratamiento dependerá de:26:

-La disponibilidad de ensayos clínicos, que deberían ser la opción preferente.

-La posibilidad de terapias triples frente a las dobles, ya que los datos son mejores en términos de SLP. Dependerá de la tolerancia del paciente y la disponibilidad del tratamiento. La doble terapia será la opción preferente en pacientes frágiles y en recaídas indolentes. Además, con el fin de evitar toxicidades graves relacionadas con el tratamiento, la desescalada de la terapia (después de 4-6 meses) debe considerarse una vez que la enfermedad se estabiliza.

**3.3 Características comparadas con otras alternativas similares**

A continuación, se muestran las alternativas disponibles en el Hospital para la misma indicación. Hay que tener en cuenta que, dada la complejidad de la población analizada en el presente informe (pacientes con MM en recaída y refractarios que han recibido 2 líneas o más, incluyendo a bortezomib y/o lenalidomida) son pacientes que tienen agotadas muchas de las alternativas terapéuticas, por tanto, no es raro que sean retratados o que se utilicen combinaciones con fármacos que tienen el mismo mecanismo de acción que los que han provocado refractariedad. En la siguiente tabla se incluyen las alternativas de tratamiento en condiciones ideales para pacientes en tercera línea o más.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares** | | | |
| **Nombre** | **Daratumumab**  **Darzalex®** | **Pomalidomida**  **Imnovid®** | **Dexametasona**  **Fortecortin®** |
| Presentación | Viales de 100/5 ml y 400 mg/20 ml concentrado para solución para perfusión | Cáps duras 3 mg  Cáps duras 4 mg | Comp 1 mg  Comp 4 mg  Comp 8 mg |
| Posología | IV, 16 mg/kg  1. Monoterapia o combinado con lenalidomida  Semanal (semana 1-8)  Bisemanal (semana 9-24)  Cada 4 semanas (semana 25 en adelante hasta progresión)    2. Combinado con bortezomib  Semanal (semana 1-9)  Cada 3 semanas (semana 10-24)  Cada 4 semanas (semana 25 en adelante hasta progresión)  3. Combinado con bortezomib, melfalán y prednisona.  Semanal (semana 1-6)  Cada 3 semanas (semana 7-54)  Cada 4 semanas (semana 55 en adelante hasta progresión)  4. Combinado con bortezomib, talidomida y dexametasona.  INDUCCIÓN:  Semanal (semana 1-8)  Cada 2 semanas (semana 9-16)  QUIMIOTERAPIA y TRASPLANTE  MANTENIMIENTO:  Cada 2 semanas (semana 1-8) | Oral, 4 mg/día  (días 1 a 21 de  cada ciclo de 28 días | En combinación con pomalidomida (ciclos 28 días):  Oral, 40 mg (20 mg en mayores de ≥ 75 años) días 1, 8, 15 y 22. |
| Indicación aprobada en FT | -En combinación con lenalidomida y dexametasona o con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que no son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.  -En combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.  -En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.  -En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un IP y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento. | -En combinación con bortezomib y dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo, incluyendo lenalidomida.    -En combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento o recidivante que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento. | Procesos que requieran tratamiento antiinflamatorio e inmunosupresor |
| Efectos adversos | Cansancio, fiebre, tos, náuseas, dolor de espalda, infección del tracto respiratorio superior, anemia, neutropenia y trombocitopenia, neuropatía periférica sensitiva | Neutropenia, anemia, trombocitopenia, náuseas, dolor óseo, neumonía, infecciones del tracto respiratorio, hipercalcemia, pérdida de apetito, fatiga, vómitos, diarrea y cardiopatía.  Nota informativa MUH (FV), 5/2015, toxicidad hepática grave, enfermedad pulmonar intersticial e insuficiencia cardíaca. | Leucocitosis moderada, linfopenia, esosinopenia, poliglobulia, cataratas, glaucoma, úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal, pancreatitis, atrofia muscular, osteoporosis, supresión adrenal, inducción de síndrome de Cushing, aumento de peso, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, retención de sodio con edema. |
| Utilización de recursos | Administración en hospital de día | No requiere hospital de día | No requiere hospital de día |
| Conveniencia | Administración IV y SC | Administración oral | Administración oral |
| Otras características diferenciales | Recientes indicaciones aprobadas |  | Amplia experiencia de uso. |

|  |
| --- |
| **4.- ÁREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.** |

**4.1 Mecanismo de acción.**

Isatuximab es un anticuerpo monoclonal derivado de la inmunoglobulina quimérica IgG (IgG1), que se une a un epítopo extracelular específico del grupo de receptores de diferenciación 38 (CD38) que se expresa amplia y uniformemente en las células de mieloma, desencadenando varios mecanismos que conducen a la muerte de las células tumorales que expresan CD38.

Isatuximab tiene actividad antitumoral a través de múltiples mecanismos biológicos, incluida la citotoxicidad mediada por anticuerpos, citotoxicidad dependiente del complemento, fagocitosis celular dependiente de anticuerpos que, en conjunto, inducen la apoptosis directa. Además, isatuximab inhibe directamente la actividad de la ectoenzima CD38, que está implicada en muchas funciones celulares27,28.

**4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.**

AEMPS: A fecha de la realización del presente informe, no está aprobado por la AEMPS, ni financiado por el SNS.

EMA: El 27/03/2020 el CHMP emitió una opinión positiva para la indicación en combinación con pomalidomida y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con MM en recaída y refractario que han recibido al menos dos tratamientos previos como la lenalidomida y un IP y han mostrado progresión de la enfermedad en el último tratamiento. El 12/6/2020 se publicó el informe EPAR autorizando la indicación referida anteriormente.

FDA: El 2/3/2020 se autorizó la indicación en combinación con pomalidomida y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con MM que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y un IP.

**4.3 Posología, forma de preparación y administración.**

La dosis recomendada de isatuximab es 10 mg/kg vía intravenosa en combinación con pomalidomida y dexametasona.

En ciclos de 28 días, se administra de la siguiente forma:

-Ciclo 1: D1,8,15,22

-Ciclo 2 en adelante: D1 y 15

La duración del tratamiento es hasta progresión o toxicidad.

Pomalidomida 4 mg D1-21 (descanso de 1 semana) vía oral.

Dexametasona 40 mg D1,8,15, 22 vía oral.

Para la preparación de isatuximab se calcula el volumen a retirar de los viales (vial 100 mg/50 ml y 500 mg/25 ml) y se diluye en una bolsa de 250 ml de suero fisiológico o glucosado 5%.

Premedicación (administrar entre 15 y 60 minutos antes de la infusión de isatuximab):

-Dexametasona 40 mg oral o IV (la dosis administrada se tiene en cuenta como parte del tratamiento de la combinación).

-Paracetamol 650 mg a 1000 mg oral (o equivalente).

-Antagonistas H2 (ranitidina 50 mg IV o equivalentes (por ejemplo, cimetidina)), o Inhibidores de la bomba de protones (por ejemplo, omeprazol, esomeprazol).

-Difenhidramina 25 mg a 50 mg IV u oral (o equivalente (por ejemplo, cetirizina, prometazina, dexclorfeniramina)). La vía intravenosa es la opción preferente al menos en las primeras 4 infusiones.

La administración se realiza utilizando un filtro adecuado y con un ritmo de infusión que va incrementando si no aparecen reacciones infusionales.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Volumen de dilución** | **Velocidad de perfusión inicial (tiempo requerido)** | **Incrementos de la velocidad de perfusión** | **Velocidad de perfusión máxima** |
| **Primera perfusión** | 250 mL | 25 mL/h  (60 min) | 25 mL/h cada 30 min | 150 mL/h |
| **Segunda perfusión** | 250 mL | 50 mL/h  (30 min) | aumentar 50 mL/h (30 min) y, posteriormente, 100 mL/h cada hora | 200 mL/h |
| **Perfusiones subsiguientes** | 250 mL | 200 mL/h | - | 200 mL/h |

**4.4 Utilización en poblaciones especiales.**

Pediatría: No se dispone de datos para establecer la seguridad y eficacia de Isatuximab en niños menores de 18 años.

Mayores de 65 años: Según el análisis farmacocinético de la población, no se recomienda ningún ajuste de la dosis en pacientes ancianos.

Insuficiencia renal: Basándose en el análisis farmacocinético de la población y en la seguridad clínica, no se recomienda ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a grave.

Insuficiencia hepática: Basándose en el análisis farmacocinético de la población y en la seguridad clínica, no se recomienda ningún ajuste de dosis en pacientes con leve deterioro hepático. Los datos de pacientes con deterioro hepático moderado y severo son limitados, pero no hay pruebas que indiquen que sea necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

**4.5 Farmacocinética.**

La evaluación de la farmacocinética a dosis de 10 mg/kg semanal durante 4 semanas y, posteriormente, cada 2 semanas, obtuvo un tiempo medio para alcanzar el estado estable de 8 semanas con una acumulación de 3,1 veces. La Cmax y AUC en el estado estacionario fueron 351 μg/mL (36.0%) y 72,600 μg.h/mL (51.7%), respectivamente. Aunque un cambio en la dosificación por peso frente a dosis fija produjo cambios en el tmax, el impacto en los parámetros farmacocinéticos fue limitado, con una Cmax simulada comparable en el estado estacionario (283 μg/mL vs 284 μg/mL) para un paciente de 76 Kg.

La farmacocinética de isatuximab no se vio afectada por la co-administración con pomalidomida y dexametasona.

Distribución

El volumen total estimado de distribución es de 8,75 L.

Metabolismo

Como proteína de gran tamaño, se espera que isatuximab sea metabolizado por los procesos de catabolismo proteolítico no saturable.

Eliminación

Isatuximab es eliminado por dos vías paralelas, una vía no lineal a bajas concentraciones, y una vía lineal inespecífica a altas concentraciones. En el rango de concentraciones plasmáticas terapéuticas, la vía lineal es predominante y disminuye con el tiempo en un 50% hasta un valor de estado estacionario de 9,55 mL/h (0,229 L/día). Esto está asociado con una vida media de 28 días.

|  |
| --- |
| **5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.** |

**5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada**

A fecha de redacción del presente informe, disponemos del informe EPAR y del informe de la FDA, pero no del IPT de isatuximab en combinación con pomalidomida y dexametasona en pacientes con MM en recaída o refractarios.

En fecha 26/06/2020 se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline - PubMed con el descriptor “isatuximab” y filtrando por tipo de artículo “Clinical Trial”, localizando un ensayo clínico pivotal: EFC14335 (=ICARIA-MM). Se localizaron dos manuscritos referentes a dos ensayos clínicos con isatuximab pero sin mostrar resultados, por lo que se descartaron.

**5.1.b Variables utilizadas en los ensayos**

Estudio ICARIA-MM27:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **EFICACIA** | **Enunciado** | **Descripción** | **Variable intermedia o final** |
| Variable primaria | Supervivencia libre de progresión | Tiempo desde la aleatorización hasta progresión de la enfermedad o muerte, según lo que ocurra primero. La progresión fue definida según el IMWG.  La progresión de la enfermedad se evaluó determinando la proteína M sérica y mediante la revisión de imágenes. | Intermedia |
| Variables secundarias | Supervivencia global | Tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa | Final |
| Otras variables secundarias | Tasa de respuesta global | Proporción de pacientes con Respuesta Parcial Muy Buena (MBRP) o mejor, Respuesta Completa (RC) y Respuesta Completa Estricta (RCR). | Intermedia |
|  | Tiempo hasta la respuesta | Tiempo desde la aleatorización hasta la primera documentación de respuesta parcial o mejor. | Intermedia |
|  | Duración de respuesta | Calculada para los pacientes con respuesta parcial o superior desde el momento de su verificación hasta progresión de la enfermedad (según los criterios IMWG) o muerte por cualquier causa | Intermedia |
|  | Tiempo hasta la progresión | Número de días desde la primera dosis de isatuximab hasta la primera documentación de progresión de la enfermedad (según los criterios de IMWG) | Intermedia |
|  | Tasa de Enfermedad mínima residual (MRD) negativa | Proporción de pacientes con MRD negativa por aspirado de médula ósea en cualquier momento después de la primera dosis, en pacientes en respuesta completa o clínicamente indicada. | Intermedia |
|  | Calidad de vida | Según el cuestionario “QLQ-C30 Quality of Life Global Health Status/Quality of Life scale” de la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer.* | Final |

**5.2.a Resultados de los ensayos clínicos**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Tabla 1.***  ***Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study . Lancet 2019; 394: 2096–107.*** | | | | | |
| **Breve descripción** del ensayo, haciendo constar los aspectos más relevantes sobre:  **-Nº de pacientes:** 307 pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir isatuximab en combinación con pomalidomida y dexametasona (N=154) o pomalidomida y dexametasona (N=153).  **-Diseño:** Fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico, multinacional  **-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:**  2 brazos de tratamiento. Los pacientes fueron asignados a recibir isatuximab 10 mg/kg IV D1,8,15 y 22 en el primer ciclo (Ciclos 28 días) y, posteriormente, D1 y 15 en combinación con pomalidomida oral 4 mg D1-21 y dexametasona 40 mg oral o IV (20 mg en pacientes mayores de 75 años) D1,8,15 y 22 en cada ciclo (grupo experimental) o pomalidomida oral 4 mg D1-21 y dexametasona 40 mg oral o IV (20 mg en pacientes mayores de 75 años) D1,8,15 y 22 en ciclos de 28 días (grupo control). Los pacientes fueron estratificados según el número de líneas de tratamiento previamente recibidas (2-3 versus >3) y edad (<75 años versus ≥75 años).  **-Criterios de inclusión:** Pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario, que han recibido al menos 2 líneas de tratamiento, que no obtuvieron respuesta a lenalidomida y a un inhibidor del proteasoma (bortezomib, carfilzomib o ixazomib) solos o en combinación. Los no respondedores al tratamiento incluyen pacientes en progresión o que en un periodo de 60 días, presentan intolerancia a lenalidomida o a IP , o presentan progresión en los 6 meses tras conseguir al menos la respuesta parcial.  **-Criterios de exclusión:** Pacientes refractarios a tratamientos previos con anti CD38, haber recibido pomalidomida en tratamientos anteriores o tener un efecto adverso en curso superior al grado 1 de un tratamiento anterior para el MM. Pacientes con amiloidosis primaria de cadena ligera de amiloide activa, o leucemia de células plasmáticas concomitante.  Se excluyeron todos los pacientes que no tuvieran una correcta función hematológica, hepática y renal (filtrado glomerular estimado mínimo de 30 mL/min).  **-Pérdidas:** 4 en el grupo de isatuximab+pomalidomida+dexametasona (ISA-POM-DEX) y 7 en el grupo pomalidomida+dexametasona (POM-DEX).  **-Tipo de análisis:** Por intención de tratar  **- Cálculo de tamaño muestral:** Se estimó un tamaño de muestra de 300 pacientes (150 por brazo): 162 eventos (progresión de la enfermedad) para otorgar una potencia del 90% para detectar un 40% de reducción del riesgo de progresión (HR de 0,6) empleando un test log-rank unilateral y un nivel de significación estadística de 0,025, y 220 eventos (muertes) para conseguir una potencia del 80% para detectar un 31,5% de reducción del riesgo de muerte (HR de 0,685) empleando un test log-rank unilateral y un nivel de significación estadística de 0,025. | | | | | |
| ***Resultados del análisis de supervivencia: HR*** | | | | | |
| ***Variable evaluada en el estudio*** | ***Isatuximab+***  ***Pomalidomida+***  ***Dexametasona***  ***N (154)*** | ***Pomalidomida+***  ***Dexametasona***  ***N (153)*** | ***Diferencia HR (IC 95%)*** | | ***p*** |
| ***Variable principal***  *-Supervivencia libre de progresión (SLP) Mediana en meses* | 11,5 meses (IC 95% 8,9-13,9) | 6,5 meses (IC 95% 4,5-8,3) | 0,596 (IC95% 0,44-0,81) | | 0,001 |
| ***Variable secundaria***  *-Supervivencia global (SG) a los 12 meses* | 72% | 63% | 0,687(IC95%0,461-1,023) | | 0,0631 |
| ***Resultados de Respuesta (Variable secundaria)*** | | | | | |
| ***Variable evaluada en el estudio*** | ***Isatuximab+***  ***Pomalidomida+***  ***Dexametasona***  ***N (154)*** | ***Pomalidomida+***  ***Dexametasona***  ***N (153)*** | ***Diferencia (IC 95%)*** | **NNT** | ***p*** |
| *-Respuesta global (respondedores)*  *-Respuesta Parcial Muy Buena o mejor*  *-Tiempo hasta la respuesta (mediana)*  *-Duración de respuesta (mediana)*  *-Tiempo hasta la progresión (mediana)* | 93 (60%, IC95% 0,522-0,682)  49 (32%, IC95% 0,246-0,398)  35 días (RIQ 32-60)  13,3 meses (IC95% 10,6-NC)  12,7 meses (IC95% 11,2-15,2) | 54 (35%, IC95% 0,278-0,434)  13 (9%, IC95% 0,046-0,141)  58 días (RIQ 32-87)  11,1 meses (IC95% 8,5-NC)  7,75 meses (IC95% 5,0-9,8) | *RAR 25,10% (14,2 8 - 35,91)*  *RAR 23,32% (14,74 - 31,90)*  23  2,2  4,9 | 4 (3-7)  4 (4-7) | <0,0001  <0,0001  -  -  - |
|  | | | | | |

La población del estudio estaba bien balanceada, sin diferencias significativas en cuanto a las características basales, con excepción del riesgo citogenético que presentaba un porcentaje significativamente mayor de sujetos con riesgo estándar a la entrada del estudio en el brazo de ISA-POM-DEX (67% frente al 51%). Este hecho podría suponer un sesgo, aunque no parece tan notable dado que son los pacientes de riesgo citogenético alto los que se conoce que evolucionan peor y no los de riesgo estándar. Por otro lado, había un elevado porcentaje de pacientes “missing”, sobre todo en el grupo POM-DEX (26% frente a 18%). Con estos datos existe incertidumbre sobre el estado real del riesgo citogenético de los pacientes en cada brazo de tratamiento.

En el momento del corte, la mediana de seguimiento fue de 11,6 meses (IQR 10,1 - 13,9). En ese momento, 65 (42%) pacientes en el brazo experimental seguían recibiendo ISA-POM-DEX y 35 (23%) pacientes en el brazo control seguían recibiendo POM-DEX.

El primer motivo para discontinuar el tratamiento fue la progresión de la enfermedad en ambos brazos; 66 (43%) pacientes en el grupo de ISA-POM-DEX y 88 (58%) pacientes en el grupo POM-DEX. Tras la progresión, la elección del siguiente tratamiento quedaba a elección del investigador.

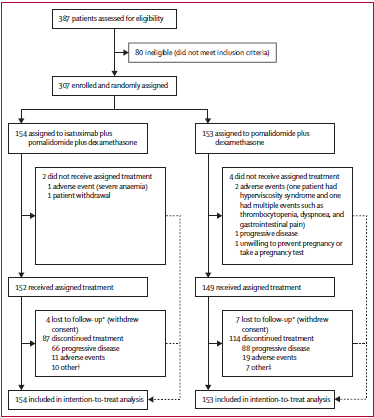


Figura 7. Screening, aleatorización y análisis25

La variable principal del estudio fue la SLP para la cual se habían obtenido medianas en los dos brazos en el momento de corte. La mediana de SLP en el grupo de ISA-POM-DEX fue de 11,5 meses (95% CI 8,9 - 13,9), significativamente mayor que la mediana de SLP de POM-DEX, que fue de 6,5 meses (4,5 - 8,3), obteniéndose un HR de 0,596 (95% CI 0,44 - 0,81) p = 0,001.

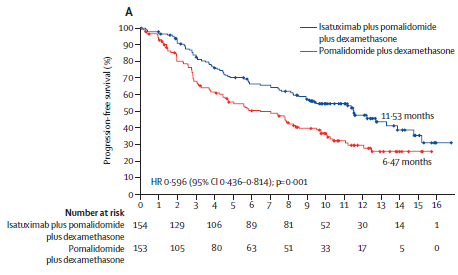


Figura 8. Curva Kaplan-Meier de SLP25

La SLP en el brazo de ISA-POM-DEX fue consistente en todos los subgrupos analizados y no hay interacción entre dichos subgrupos. Dos de ellos se utilizaron como criterio de estratificación en la randomización: la edad (< 75 años y ≥ 75 años) y las líneas de tratamiento previas (2-3 y > 3).

Por otro lado, como se analiza previamente en el informe, hay que tener en cuenta que a la hora de aleatorizar los pacientes en los brazos del estudio hubo diferencias significativas en el grupo de riesgo citogenético estándar y un porcentaje elevado de missing, por lo que existe incertidumbre en el estado real del riesgo citogenético en cada brazo de tratamiento.

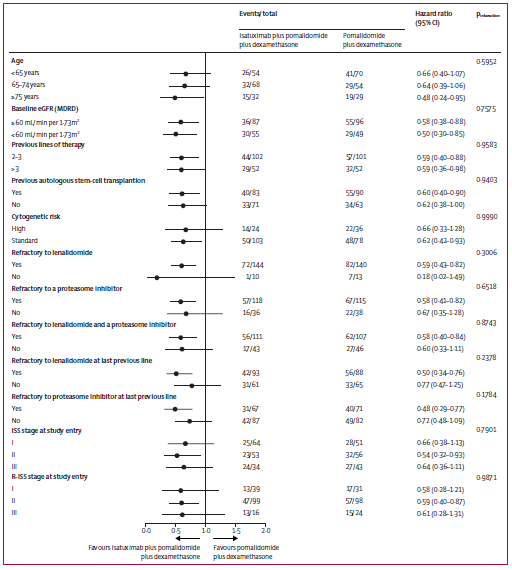


Figura 9. Análisis SLP por subgrupos (Forest plot)25.

Como variable secundaria se midió, entre otras, la SG. En el momento del análisis del estudio, la mediana de SG no se había alcanzado para ninguno de los grupos de tratamiento. Para dicho corte, había registradas 99 muertes, de las cuales 43 se habían dado en el brazo de ISA-POM-DEX y 56 en el brazo de POM-DEX. El porcentaje de SG a los 12 meses fue de 72% para ISA-POM-DEX y de 63% para POM-DEX, con un HR de 0,687 (IC95% 0,461–1,023), siendo no significativo (p=0,0631), teniendo en cuenta que en el momento del análisis los datos estaban aún inmaduros y se analizaron con un α = 0,0008 puesto que para su cálculo se utilizó la fórmula de O’Brien y Fleming.

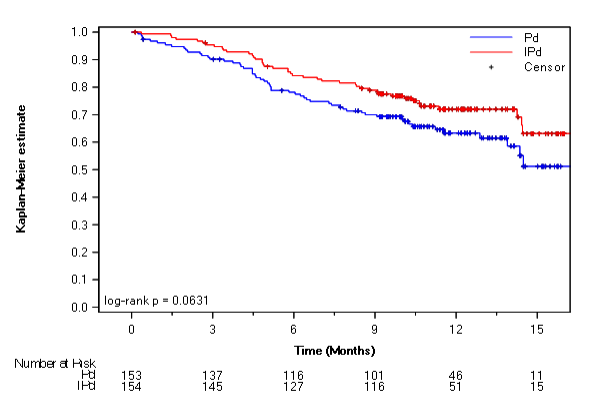


Figura 10. Curva Kaplan-Meier de Supervivencia Global28.

El porcentaje de de pacientes que alcanzaron una muy buena respuesta parcial (RPMB) o mejor fue del 32% (IC 95% 0,246-0,398) vs 9% (IC 95% 0,278-0,434), p<0,0001 en los pacientes que recibieron ISA-POM-DEX.

Se alcanzó Enfermedad Mínima Residual (EMR) negativa en 8 pacientes del grupo ISA-POM-DEX (5%) frente a ningún paciente del grupo POM-DEX. A pesar de que la negativización de la EMR es uno de los factores más importantes que contribuyen a la relación entre calidad de la respuesta y resultados a largo plazo, las características de los pacientes incluidos en el estudio (en recaída y refractarios a tratamientos previos) devalúa la posible repercusión de estos resultados.

Existe otro estudio en fase III (estudio IKEMA) en el cual se evalúa la eficacia de Isatuximab en recaída/refractario en MM, donde se estudia Isatuximab + carfilzomib + dexametasona frente a carfilzomib + dexametasona29. Sin embargo, en la actualidad no disponemos de resultados publicados de este estudio.

**5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados**

A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

El ensayo ICARIA-MMes un ensayo multicéntrico, abierto y aleatorizado con una relación 1:1 en el que los pacientes recibieron ISA-POM-DEX o POM-DEX. En cuanto a las variables del estudio, la variable principal medida es la SLP, una variable intermedia. También se mide la SG en un análisis intermedio con un análisis estadístico exigente (O’Brien and Fleming) que permite ajustar los resultados de SG obtenidos de forma prematura al corte efectuado para no sobrevalorarlos.

Por otro lado, el diseño de ensayo abierto es susceptible de incurrir en el sesgo de Rosenthal, donde el conocer el tratamiento que se le administra al paciente puede influir en las expectativas del investigador, y por lo tanto distorsionar la medición de los resultados. Sin embargo, esto se equilibra al medirse los resultados de eficacia y seguridad por un comité independiente.

Las características de la población están bien balanceadas salvo en lo que respecta a la citogenética, donde se encuentra una diferencia de >10% en pacientes con riesgo estándar entre ambos grupos de tratamientos (16% más pacientes con riesgo estándar en el grupo de isatuximab). Parece que los pacientes del grupo de isatuximab tienen un riesgo estándar en mayor proporción de forma significativa (RAR -15,90; IC95% -26,77 a -5,04). También se observa mayor proporción de “missing” en el grupo control con lo que aumenta la incertidumbre del estado real del riesgo en pacientes de cada grupo de tratamiento. Se desconoce la repercusión que puede tener el riesgo citogenético en el resultado obtenido.

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

El ensayo ICARIA-MM demostró de forma significativa un aumento en la SLP en pacientes con MM en recaída y refractarios a tratamientos con lenalidomida e IP. Este ensayo tomó como comparador pomalidomida y dexametasona.

En la elección del nuevo tratamiento para tratar la recaída de entre todos los regímenes disponibles hay que tener en cuenta factores como las terapias previas utilizadas y las que quedan disponibles en caso de una posible recaída posterior.

Los pacientes que progresan a pesar de lenalidomida y bortezomib pueden ser tratados con otros regímenes específicos para esa línea como los basados en pomalidomida, panobinostat o daratumumab en monoterapia26. La Dirección General de la Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia emitió la resolución de no financiación para panobinostat, por tanto, las opciones más indicadas serían pomalidomida o daratumumab.

El 72% de los pacientes en el grupo ISA-POM-DEX y el 70% de los del grupo POM-DEX estaban en recaída y eran refractarios a lenalidomida y a un IP. En estos casos en los que las opciones terapéuticas son limitadas, pomalidomida en combinación con dexametasona ha mostrado eficacia.

La alternativa de comparación POM-DEX aunque es correcta al formar parte de los regímenes reservados para recaídas y refractariedad a lenalidomida y bortezomib, en las guías de práctica clínica existen otras alternativas de reciente introducción como daratumumab con el que merece la pena comparar. Sobre todo, en aquellos casos en los que se empiezan a agotar todas las alternativas terapéuticas (los pacientes del estudio tienen una mediana de 3 líneas de tratamiento utilizadas).

El tiempo de tratamiento con ISA-POM-DEX es hasta progresión de la enfermedad, al igual que comparador.

En cuanto a los criterios de selección de pacientes, el ensayo incluyó pacientes con una función hematopoyética, hepática y renal adecuada (estimación de la filtración glomerular de [eGFR] ≥30 mL/min). También se excluyeron aquellos que mantuvieran una toxicidad grado 1 por un tratamiento para el MM previo. Teniendo en cuenta que son pacientes con un estado avanzado de la enfermedad, que una de las manifestaciones más habituales es la insuficiencia renal y con mucha probabilidad de que sigan manteniendo toxicidad importante a tratamientos anteriores, se considera una limitación en su aplicabilidad ya que no se ajusta a la realidad de la práctica clínica diaria.

C. Relevancia clínica de los resultados

C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

La variable principal de este ensayo es la SLP, una variable intermedia, y como variable secundaria se mide la SG, una variable final.

Desde el punto de vista clínico, los resultados parecen en principio aplicables al menos a un porcentaje de pacientes de la práctica diaria, puesto que a pesar de que la muestra estudiada representa un alto porcentaje de la población, el hecho de excluir a los pacientes con insuficiencia renal, siendo esta una de las principales características de la enfermedad avanzada, nos supondrá un sesgo.

En el momento del corte, se había obtenido un HR de 0,596 (95%CI 0,44 - 0,81) y p=0,001 para la SLP. Este HR fue ligeramente mejor que el esperado para el tamaño de muestra calculado (HR de 0,6). El HR obtenido es estadísticamente significativo y podría ser relevante para la práctica clínica, teniendo en cuenta que nos encontramos con pacientes en tercera línea o más, con el único objetivo de retrasar lo máximo posible la progresión de una enfermedad hoy en día incurable. Por tanto, esta combinación terapéutica se presenta como una opción en aquellos pacientes en recaída tras varios tratamientos (mínimo dos) aunque teniendo en cuenta las diferencias encontradas en los pacientes incluidos en el estudio y los pacientes reales.

Para la valoración de la relevancia clínica, se ha utilizado el Formulario 2b de la escala de beneficio clínico de la ESMO (V1.1)30, dado que se trata de un estudio con una terapia que probablemente no sea curativa con el criterio de valoración principal de SLP, y cuya ganancia en mediana frente al tratamiento estándar es menor o igual a 6 meses. De acuerdo con dicha escala, isatuximab tendría un grado 2 de beneficio por cumplir el criterio de HR<0,65 y una ganancia en la SLP de más de 3 meses (categoría 3) y aplicar un ajuste en la categoría (bajar a categoría 2) al cumplir con uno de los factores: solo conduce a una mejora de la SLP (los datos maduros no muestran ninguna ventaja de SG). A pesar de que aún no hay datos maduros en la SG, los resultados publicados no son estadísticamente significativos. Por tanto, isatuximab tendría un grado 2 de beneficio clínico.

No existen más factores que modifiquen la categorización. No hay datos de mejoría de la calidad de vida. Tampoco hay toxicidades referidas a >2% en muertes o isquemias CV, ni >10% en hospitalizaciones por toxicidad, >4% en ICC, >10% de neurotoxicidad grado 3 ni >2% en cualquier toxicidad grave irreversible.

Es importante señalar que el formulario de beneficio clínico desarrollado por ESMO está orientado a tumores sólidos y, a pesar de que actualmente se utiliza para enfermedades hematológicas, se está elaborando un formulario específico para valorar tumores hematológicos que se publicará próximamente.

Respecto a las variables secundarias, no se ha alcanzado la mediana de SG en ninguno de los dos brazos ni ha habido diferencias estadísticamente significativas (p=0,0631). Al no tener datos maduros en la variable final, no hay evidencia suficiente para afirmar que la mejoría obtenida en SLP se va a traducir en una mayor supervivencia de los pacientes.

En el análisis de los datos por subgrupos, se puede observar que los resultados han sido consistentes en todos los subgrupos sin interacción estadística.

C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

No se dispone de estudios de equivalencia publicados hasta la fecha.

C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

Actualmente no existen estudios que valoren si presenta o no alternativas terapéuticas equivalentes.

**5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas**

Para la evaluación de la respuesta y la progresión de la enfermedad se usaron los criterios de respuesta del grupo de trabajo internacional de mieloma32 (IMWG). Estos criterios son ampliamente utilizados y permiten valorar de una manera más equitativa las respuestas obtenidas por las diferentes opciones terapéuticas.

Además, para confirmar los pacientes que obtienen mínima enfermedad residual (MRD) se aplica el test clonoSEQ assay®️, siendo este el único test aprobado por la FDA para la detección de enfermedad residual en leucemia linfoblástica y mieloma múltiple33.

Por último, las mutaciones fueron detectadas mediante hibridación fluorescente in situ (FISH), técnica habitual para la determinación de anormalidades cromosómicas en enfermedades hematológicas.

**5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones**

**5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas**

Se realizó una búsqueda bibliográfica (con fecha 24/05/2020) de revisiones sistemáticas en la Cochrane Library con las palabras clave “systematic review multiple myeloma”, sin obtenerse ningún resultado para su análisis.

**5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)**

**5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas**

Las comparaciones indirectas en mieloma múltiple en recaída/refractario son muy complejas debido a la diversidad de las poblaciones y el diseño de los estudios que se comparan. Esto hace que las conclusiones extraídas deban interpretarse con cautela.

El 24/05/2020 se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline. Se encontraron diversos metaanálisis, de los cuales únicamente 2 se ajustaban a la población completa que se evalúa en este informe, y a continuación, se analizará el más actualizado34:

El network meta-análisis realizado por Xian-Wu et al., evaluó los tratamientos empleados el mieloma múltiple en recaída o refractario incluyendo 24 ensayos clínicos aleatorizados que abarcaron 21 opciones terapéuticas: Bortezomib (1), Lenalidomida + Dexamentasona (2), Bortezomib + Doxorrubicina liposomal pegilada (1), Oblimersen + Dexametasona (1), Bortezomib + Talidomida + Dexametasona (1), Talidomida + Dexametasona (1), Talidomida (1), Vorinostat + Bortezomib (1), Pomalidomida + Dexametasona (2), Bevacizumab + Bortezomib (1), Panobinostat + Bortezomib + Dexametasona (1), Elotuzumab + Lenalidomida + Dexametasona (1), Siltuximab + Bortezomib (1), Carfilzomib + Lenalidomida + Dexametasona (1), Daratumumab + Lenalidomida + Dexametasona (1), Carfilzomib + Dexametasona (1), Elotuzumab + Bortezomib + Dexametasona (1), Ixazomib + Lenalidomida + Dexametasona (2), Daratumumab + Bortezomib + Dexametasona (1) y Carfilzomib (1).

Se analizaron los datos disponibles en cuanto a tasa de no respuesta (NRR), tiempo hasta progresión (TTP), supervivencia libre de progresión (PFS) y supervivencia global (OS). Se escogió dexametasona como comparador común, y para poder comparar los diferentes tratamientos se calculó la eficacia global mediante la superficie bajo la curva de ranking acumulativo (SUCRA). Tanto NNR, PFS y OS fueron utilizadas para calcular el valor SUCRA, donde se consideró OS la variable más importante con un 45% de peso, a continuación, PFS como variable subrogada de OS con un peso de 35% y por último NRR con un 20% de peso. Hubo una única excepción en el ensayo de Oblimersen + Dexametasona, pues no se aportan datos de PFS ni OS, por lo que se atribuyó un 80% de peso a la variable TTP.

Se realizaron las siguientes asunciones: se consideraron equivalentes bortezomib y bortezomib + dexametasona, al igual que talidomida y talidomida + dexametasona.

En la figura 11 se exponen los resultados de los HR de la variable SLP, con sus correspondientes HR e intervalos de confianza. El régimen con mejores resultados obtenidos en esta variable fue Daratumumab+Lenalidomida+Dexametasona. Prácticamente todos los regímenes resultaron superiores a dexametasona con un rango de HR que oscilaba entre 0,14 (0,092 - 0,2) para Dara+Lena+Dexa y 0,78 (0,51 - 1,2) para Bortezomib ± Dexametasona.

En la figura 12 se exponen los resultados de los HR de la variable final OS, con sus correspondientes HR e intervalos de confianza. El régimen con mejores resultados obtenidos en esta variable fue Ixazomib+Lenalidomida+Dexametasona. Al igual que con la SLP, en este caso también han sido casi todos los regímenes superiores a dexametasona con excepción de Siltuximab + Bortezomib. Los HR obtenidos se encontraban entre 0,3 (0,17 - 0,54)

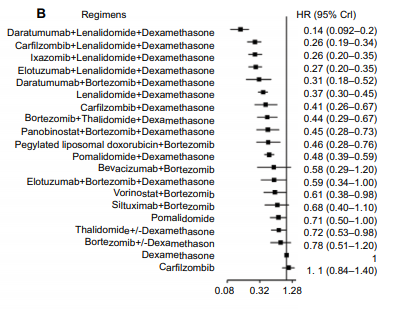


Figura 11. Forest plot con los resultados de SLP32

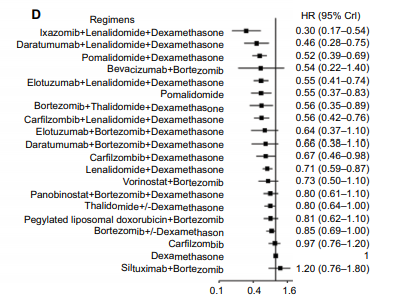


Figura 12. Forest plot con los resultados de OS32

Por último, en la siguiente figura se expresan los resultados en SUCRAs, valorando tanto NNR, SLP y OS. El régimen daratumumab+lenalidomida+dexametasona fue identificado como la opción más efectiva para pacientes con MM en recaída o refractario.

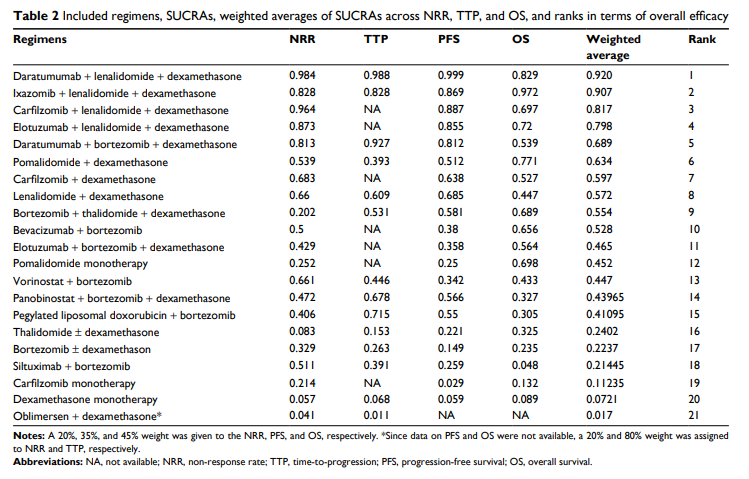


Figura 13. Resultados del metaanálisis en términos de eficacia global32

Como limitaciones de este meta-análisis, encontramos la asignación aleatoria de porcentajes de “peso” de las variables NNR, PFS y OS para el cálculo de SUCRA. También, las diferencias presentadas por las poblaciones estudiadas en los diferentes ensayos clínicos, en términos de tratamientos previos, riesgo citogenético, trasplante y terapia de mantenimiento.

**5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia**

Parece adecuado comparar isatuximab con daratumumab, puesto que los dos son anticuerpos anti-CD38. Además, para la población a estudio en este informe sería una opción de tratamiento.

Sin embargo, no hay ensayos aleatorizados con daratumumab en pacientes con MM en recaída o refractario, que sean además refractarios a lenalidomida e IP, por lo que no es posible realizar comparaciones indirectas.

**5.4 Evaluación de fuentes secundarias**

**5.4.1 Guías de Práctica clínica**

* National Comprehensive Cancer Network Guidelines. V3. 20202

Isatuximab en combinación con pomalidomida y dexametasona ha sido incluido como “otros regímenes recomendados” para pacientes con MM en recaída/refractario que han recibido al menos 2 tratamientos previos incluyendo lenalidomida y un IP (Categoría 1 en base a los resultados del estudio ICARIA-MM).

* Guía de Mieloma desarrollado por el Grupo de Estudio de Gammapatías Monoclonales de Castilla y León, versión 4.1 (2020)4.

Indica que Pomdex + Isatuximab (IPd) es superior a PomDex en SLP. Indicación: MMRR a 2 líneas previas, con exposición a IPs y lenalidomida, y refractarios a la última línea.

* Guía Andaluza para el diagnóstico y tratamiento del Mieloma Múltiple por la Asociación Andaluza de Hematología y Hemoterapia (AAHH), 202012.

Incluye el régimen IsaPd como opción de tratamiento en segunda recaída o subsiguientes, especificando que se trata de indicaciones no autorizadas actualmente, pero relevantes en la práctica clínica.

**5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes**

A día 25/10/2020 no se ha elaborado el Informe de Posicionamiento Terapéutico en España. Por otro lado, no se han encontrado evaluaciones en organismos internacionales como el NICE (Inglaterra y Gales), CADTH (Canadá), SMC (Escocia), NPS-RADAR (Australia) o NHS (London New Drugs Group). Sin embargo, la Agencia Europea del Medicamento ya tiene elaborado el informe EPAR (12/6/2020) cuyos resultados se comentan a continuación.

-EPAR28: En el análisis que realiza del estudio ICARIA señala que la adición de isatuximab a la pomalidomida y dexametasona a dosis bajas dio lugar a un aumento estadísticamente significativo de la SLP, según la evaluación de un comité independiente. La mediana del SFP mejoró de 6,47 meses en el brazo Pd a 11,53 meses en el brazo ISA-POM-DEX, con un HR de 0,596 (95% CI 0,436; 0,814; p=0,001). En el momento del análisis primario para la SLP, se realizó un análisis provisional para la SG. Los datos de la SG eran todavía inmaduros con 99 eventos (fracción de información 45%), y la mediana de la SG no se había alcanzado en ningún brazo. El tiempo medio de seguimiento fue de 11,6 meses. En el análisis provisional, los resultados en SG mostraron un HR de 0,687 (95% CI 0,461; 1,023, p=0,0631). La probabilidad de sobrevivir 12 meses en ISA-POM-DEX fue del 72% comparado con el 63% en POM-DEX, siendo un resultado estimado ya que, hasta el momento, los datos disponibles con una mediana de seguimiento de 11,6 meses no son estadísticamente significativos.

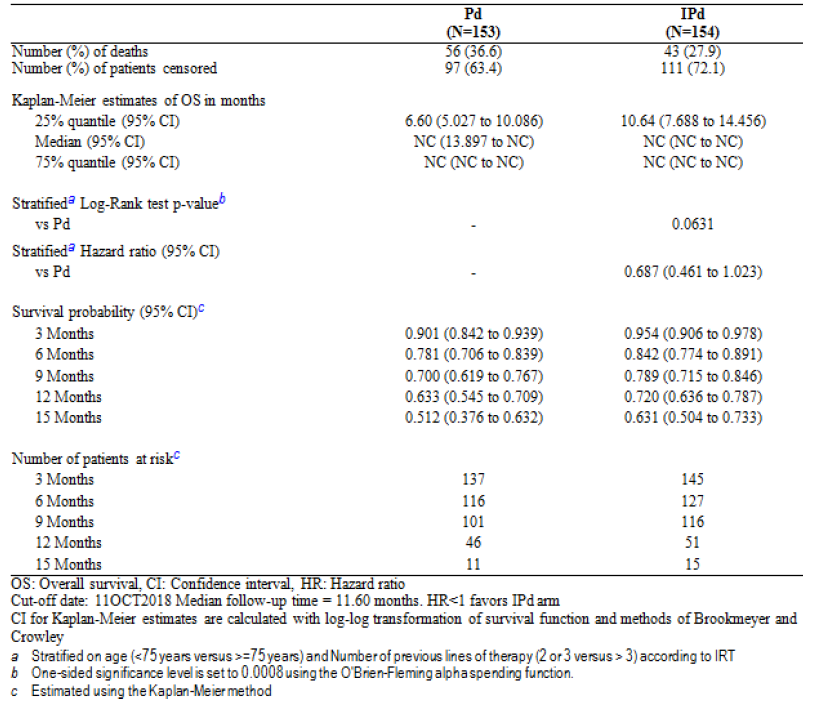


Figura 14. Tabla extraída del EPAR (28). Datos de la SG por grupo de tratamiento.

Respecto al diseño del estudio, se ha considerado que pomalidomida es un control aceptable, ya que representa una de las opciones de tratamiento disponibles para la población objetivo propuesta. En el momento en que se inició el estudio, daratumumab más POM-DEX no estaba aprobado en ningún país, por lo que impidió realizar ensayos con daratumumab como comparador activo. La inclusión de una proporción relevante de pacientes ancianos y de pacientes con bajo rendimiento de ECOG y más de la mitad de los pacientes incluidos en Europa, son indicios de que la población de estudio fue representativa de la población objetivo (MM en R/R).

Los desequilibrios en el estadio ISS al comienzo del estudio, así como las anormalidades citogenéticas de alto riesgo están a favor del brazo de la ISA-POM-DEX. Así, la frecuencia del estadio I de la ISS al entrar en el estudio fue menor en el brazo del POM-DEX (41.6% ISA-POM-DEX vs. 33,3% POM-DEX). El estadio III de la ISS se observó con menor frecuencia en el brazo del ISA-POM-DEX (22.1% vs. 28.1% POM-DEX). Se observó un desequilibrio similar en el estadío ISS al inicio del estudio. Al obtener una correlación entre el estadío de ISS en el momento del diagnóstico y la supervivencia (por ejemplo, la mediana de la SG de 62 meses reportada para el estadio I, 44 meses para el estadío II y 29 meses para el estadio III), no se sabe si esta diferencia podría haber repercutido en los resultados del estudio.

Por otro lado, se observa una mayor frecuencia de anormalidades citogenéticas de alto riesgo en

el brazo control (15.6% ISA-POM-DEX vs. 23.5% POM-DEX), lo cual se suma a esta incertidumbre. Por otro lado, los desequilibrios en otros factores pronósticos como la edad y el ECOG entre los dos brazos de tratamiento sugieren un pronóstico más favorable para el brazo POM-DEX, aunque analizando los datos, parece poco probable que influyan en los resultados de eficacia observados.

El efecto observado del tratamiento (HR 0,596) es coherente con la hipótesis especificada en el protocolo sobre la SLP (HR 0,6), aunque ambos brazos de tratamiento se mostraron mejor de lo previsto (la mediana predicha de la SLP fue 6,67 vs. 4 meses) que posiblemente se puede atribuir a las diferencias en la población de pacientes entre los ensayos (el ICARIA-MM y el pivotal de pomalidomida), es decir, la población de pacientes del ICARIA-MM recibió numéricamente menos tratamientos previos, tuvo menos pacientes con línea de base ECOG PS ≥2, y recibió menos talidomida y más productos medicinales de nueva generación en comparación con los pacientes del estudio pivotal de la pomalidomida MM 003, así como un mejor manejo de toxicidad de la pomalidomida.

Los resultados del análisis primario de SLP se apoyaron en 5 análisis de sensibilidad, que mostraron HR que van desde 0,568 a 0,602. Las variables secundarias, ORR basado en la evaluación del Comité Independiente, mejoró significativamente con la adición de isatuximab a la pomalidomida y dexametasona en la población por ITT (60,4% frente a 35,3%). La profundidad de la respuesta (VGPR o mejor, 31.8% vs. 8.5%) y la tasa de beneficio clínico también aumentó significativamente (66.9% vs. 46.5%).

El análisis final de la SG se espera para el primer trimestre de 2021, una vez que se alcance el número previsto de eventos (220 muertes).

Conclusión del EPAR: El beneficio clínico del isatuximab, un anticuerpo dirigido a CD38, en combinación con pomalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con MM en recaídas y refractarios que han recibido al menos dos tratamientos previos incluyendo lenalidomida y un IP y han demostrado la progresión de la enfermedad en el último tratamiento, ha sido demostrado adecuadamente.

-FDA: El CDER lo posiciona para el tratamiento en combinación con pomalidomida y dexametasona de pacientes adultos con MM que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluida la lenalidomida y un IP.

-Informe de posición de la SEHH35: concluye que la opinión favorable de la EMA está bien fundamentada y debería llevar al establecimiento de isatuximab, pomalidomida y dexametasona como nuevo estándar en MM a partir de la tercera línea.

**5.4.3 Opiniones de expertos**

Se ha realizado una bús queda bibliográfica en Pubmed y no hay disponibles opiniones de expertos aludiendo a la eficacia y/o seguridad de isatuximab.

**5.4.4 Otras fuentes.**

**Base de datos UpToDate (21/06/2020): “Multiple myeloma: Regimens used for relapsed or refractory disease” 31**

Se reservan los regímenes que contienen isatuximab para mieloma múltiple en una segunda o siguientes recaídas. El anticuerpo monoclonal anti-CD38, isatuximab, está aprobado por la FDA en combinación con pomalidomida y dexametasona para pacientes que han recibido al menos 2 líneas previas, incluyendo lenalidomida y un IP. No ha sido comparado directamente con otros regímenes que contengan anticuerpos monoclonales.

**Base de datos Micromedex (01/07/2020): “Isatuximab”36**

Indicado en mieloma múltiple, en combinación con pomalidomida y dexametasona en pacientes que han recibido al menos 2 líneas previas incluyendo lenalidomida y un inhibidor del proteasoma.

|  |
| --- |
| **6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.** |

**6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica**

Para la evaluación de la seguridad de la combinación ISA-POM-DEX se analizó la referencia expuesta más arriba (Estudio ICARIA-MM).

**6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos**

En el estudio ICARIA-MM, los efectos adversos (EA) más frecuentes ocurrieron al menos un 5% más en el brazo de ISA-POM-DEX que en el de POM-DEX, y fueron, por orden decreciente de frecuencia de aparición, infecciones del tracto respiratorio superior, diarrea y bronquitis.

Los EA de grado 3-4 ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de ISA-POM-DEX (87% vs 71%) al igual que los EA graves (62% en el grupo ISA-POM-DEX y 54% en el grupo POM-DEX).

La mediana de duración de tratamiento en el grupo de ISA-POM-DEX fue de 41 (19,1-52,3) semanas y de 24 (11,1-48,0) semanas en el grupo POM-DEX, siendo las tasas de discontinuación de tratamiento del 57,2% y de 76,5% respectivamente. Las principales causas para la discontinuación fueron la progresión de la enfermedad (43% y 58%) y los EA (7,2% y 12,8%).

Los eventos adversos hematológicos más frecuentes durante el tratamiento fueron muy similares en ambos grupos, ISA-POM-DEX frente a POM-DEX: neutropenia (96% *vs* 93%), anemia (99% en ambos grupos) y trombocitopenia (84% *vs* 80%). De entre los eventos hematológicos grado 3 ó 4, el más habitual fue la neutropenia (85% *vs* 70%).

El 38% de los pacientes que recibieron ISA-POM-DEX sufrieron reacciones infusionales, siendo el 3% reacciones infusionales de grado 3-4. Fueron reversibles y la mayoría ocurrieron en la primera infusión.

Se notificó 1 muerte relacionada con el tratamiento en el grupo ISA-POM-DEX (<1%, sepsis), mientras que en el grupo POM-DEX fueron 2 pacientes (1%, neumonía e infección del tracto urinario). Por último, se registraron en un 4% de los pacientes del grupo ISA-POM-DEX neoplasias malignas secundarias frente a <1% del grupo POM-DEX.

En la siguiente tabla se expone la incidencia comparada de efectos adversos en el estudio pivotal ICARIA-MM. Los datos descritos en la tabla reflejan la exposición de la combinación isatuximab, pomalidomida y dexametasona en 152 pacientes con MM en recaída y refractario durante, al menos, 41 semanas de tratamiento.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **TABLA 2. *Attal M et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study . Lancet 2019; 394: 2096–107.*** | | | | | |
| **Nº pacientes:** 307 (154 grupo activo ISA-POM-DEX, 153 grupo control POM-DEX.  **Diseño:** Fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico, multinacional | | | | | |
| **Resultados de seguridad** | | | | | |
| ***Eventos hematológicos de cualquier grado*** | ***ISA-POM-DEX***  ***N=152*** | ***POM-DEX***  ***N=147*** | ***RAR\****  ***(IC 95%)*** | ***P*** | ***NNH o NND\****  ***(IC 95%)*** |
| -Trombocitopenia  -Neutropenia  -Anemia | 127 (84%)  146 (96%)  151 (99%) | 118 (80%)  137 (93%)  145 (99%) | 3,2 (-5,4 a 12,0)  2,86 (-2,5 a 8,5)  0,7 (-2,4 a 4,2) | ns  ns  ns | -  -  - |
| ***Eventos hematológicos de grado 3-4*** | ***ISA-POM-DEX***  ***N=152*** | ***POM-DEX***  ***N=147*** | ***RAR\****  ***(IC 95%)*** | ***P*** | ***NNH o NND\****  ***(IC 95%)*** |
| -Trombocitopenia  -Neutropenia  -Anemia | 47 (30%)  129 (85%)  48 (32%) | 36 (24%)  103 (70%)  41 (28%) | 6,4 (-3,7 a 16,5)  14,8 (5,4 a 24,1)  3,7 (-6,6 a 14,0) | ns  <0,05  ns | -  7 (5 a 19)  - |
| ***Eventos no hematológicos más frecuentes*** | ***ISA-POM-DEX***  ***N=152*** | ***POM-DEX***  ***N=149*** | ***RAR\****  ***(IC 95%)*** | ***P*** | ***NNH o NND\****  ***(IC 95%)*** |
| -Reacción infusional  -Infección del TRS  -Diarrea  -Bronquitis  -Neumonía  -Fatiga  -Dolor de espalda  -Estreñimiento  -Astenia  -Disnea  -Náusea | 56 (38%)  43 (28%)  39 (26%)  36 (24%)  31 (20%)  26 (17%)  25 (16%)  24 (16%)  23 (15%)  23 (15%)  23 (15%) | 0  26 (17%)  29 (20%)  13 (9%)  26 (17%)  32 (22%)  22 (15%)  26 (17%)  27 (18%)  15 (10%)  14 (9%) | 36,4 (28,8 - 44)  10,8 (1,4 a 20,2)  6,2 (-3,2 a 15,6)  15,0 (6,8 a 23,1)  3,0 (-5,9 a 11,8)  -4,4 (-13,3 a 4,5)  1,7 (-6,5 a 9,9)  -1,7 (-10,1 a 6,6)  -3,0 (-11,4 a 5,4)  5,1 (-2,4 a 12,5)  5,7 (-1,6 a 13,1) | <0,05  <0,05  ns  <0,05  ns  ns  ns  ns  ns  ns  ns | 3 (3 a 4  9 (5 a 70)  -  7 (5 a 15)  -  -  -  -  -  -  - |
| ***Eventos no hematológicos más frecuentes grado 3 ó 4*** | ***ISA-POM-DEX***  ***N=152*** | ***POM-DEX***  ***N=149*** | ***RAR\****  ***(IC 95%)*** | ***P*** | ***NNH o NND\****  ***(IC 95%)*** |
| -Reacción infusional  -Infección del TRS  -Diarrea  -Bronquitis  -Neumonía  -Fatiga  -Dolor de espalda  -Estreñimiento  -Astenia  -Disnea  -Náusea | 4 (3%)  5 (3%)  3 (2%)  5 (3%)  25 (16%)  6 (4%)  3 (2%)  0  5 (3%)  6 (4%)  0 | 0  1 (<1%)  1 (<1%)  1 (<1%)  22 (15%)  0  2 (1%)  0  4 (3%)  2 (1%)  0 | -  2,6 (-0,5 a 5,7)  1,3 (-1,3 a 3,9)  2,6 (-0,5 a 5,7)  1,7 (9,8 a -6,5)  3,4 (0,9 a 7,0)  0,6 (-2,3 a 3,5)  -  0,6 (-3,2 a 4,5)  2,6 (-1,0 a 6,2)  - | -  ns  ns  ns  ns  <0,05  ns  -  ns  ns  - | -  -  -  -  -  25(15a118)  -  -  -  -  - |
| ***Otros eventos de seguridad*** | ***ISA-POM-DEX***  ***N=152*** | ***POM-DEX***  ***N=149*** | ***RAR\****  ***(IC 95%)*** | ***P*** | ***NNH o NND\****  ***(IC 95%)*** |
| *-* Muertes | 1 (<1%) | 2 (1%) | -0,7 (-2,9 a 1,6) | ns | - |
|  | | | | | |

**6.2 Ensayos Clínicos comparativos.**

Ver apartado anterior.

**6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad**

Se encuentra publicado un ensayo Fase I multicéntrico, abierto, de escalada de dosis. Isatuximab fue administrado cada 2 semanas, o semanalmente en ciclos de 2 semanas, hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o retirada de consentimiento informado.

Se establece un escalado de dosis desde 0,0001 a 2 mg/kg de peso28.

Se incluyeron un total de 84 pacientes, de los cuales 4 (4,8%) discontinuaron el tratamiento debido a efectos adversos. De los pacientes incluidos, fueron 49 (58,3%) los que recibieron isatuximab a 10 mg/kg de peso, dosis aprobada en ficha técnica actualmente. El 100% de los pacientes incluidos a esta dosis reportó algún tipo de efecto adverso, y 26 (53,1%) de los incluídos reportó efectos adversos de grado 3/4. Los efectos adversos más comunes en este grupo de pacientes fueron: anemia (48), linfopenia (40), leucopenia (38), trombocitopenia (33), creatinina elevada (30) neutropenia (25), AST elevada (22), náusea (19), fatiga (16) y ALT elevada (15). Los efectos adversos de grado 3/4 más frecuentes en este grupo fueron: linfopenia (18), anemia (11), neutropenia (9), leucopenia (5), trombocitopenia (5) y neumonía (5).

En cuanto a las reacciones infusionales, 23 (47,6%) pacientes sufrieron dichas reacciones durante la primera infusión, y tras la instauración de premedicación, únicamente 4 (8,3%) pacientes continuaron experimentando reacciones infusionales en las siguientes dosis.

Un único paciente tuvo que interrumpir el tratamiento en este grupo, y fue debido a hipertensión G4. Los efectos secundarios mostrados en este estudio concuerdan con los obtenidos en el estudio ICARIA-MM, donde podemos observar que los efectos adversos hematológicos son los más comunes y graves, y dentro de los no hematológicos, destacan náusea, fatiga, neumonía y reacciones infusionales.

La EMA describe en el informe EPAR los principales datos de seguridad procedentes del estudio ICARIA-MM (EFC14335) y del estudio de fase 1b TCD14079 Parte A en pacientes con MM en recaída o refractarios que han recibido al menos dos líneas de tratamiento. En total, se trataron 576 pacientes con isatuximab. En el brazo experimental del EFC14335, se administró isatuximab a 152 pacientes (dosis 10 mg/kg QW/Q2W combinado con pomalidomida y dexametasona). La exposición a isatuximab durante al menos 12 meses se produjo en 99 pacientes y 23 tuvieron al menos 18 meses. Para la indicación solicitada, la duración del tratamiento es hasta la progresión o la toxicidad inaceptable y, por consiguiente, podría producirse una exposición a largo plazo, pero los datos de seguridad para la exposición a largo plazo, sobre todo >12 meses, son limitados. Por lo tanto, los estudios a largo plazo no son muy extensos y no representan la previsión de uso a largo plazo. Dado que el número medio de ciclos era de 10 (~9,1 meses), este es aceptable para su aprobación. Se añadirán los datos de seguridad al finalizar el análisis de SG del estudio ECF14335.

La incidencia de los EA fue mayor en el grupo de ISA-POM-DEX vs. POM-DEX para los EA relacionados con el tratamiento (90,8% vs. 79,9%), EA grado ≥3 (86,8% vs 70,5%) y EA graves (61,8% vs 53,7%) incluyendo los EA graves relacionados con el tratamiento (35,5% vs 16,1%). La incidencia de los EA con un resultado fatal durante el período de tratamiento fue del 7,2% frente al 8,7%, respectivamente, y los EA que llevaron a la interrupción definitiva del tratamiento fue del 7,2% frente al 12,8%. Como era de esperar, la adición de isatuximab a POM-DEX es en general más tóxico que la combinación de doble POM-DEX. De los EA más frecuentemente reportados, destacan neutropenia, neutropenia febril, reacción infusional, infecciones del tracto respiratorio superior, diarrea, bronquitis, disnea, náuseas y vómitos que se observaron más frecuentemente en el brazo de ISA-POM-DEX. La neutropenia se produjo más a menudo en el brazo experimental.

En el brazo ISA-POM-DEX del EFC14335, las reacciones infusionales se produjeron en un 38,2%. Aquellas reacciones de grado 3 o 4 fueron comunicadas en tan sólo el 1,3% de los pacientes, el 89,7% tuvo un solo episodio y la interrupción se comunicó en el 2,6%. No hubo hallazgos de que las reacciones fueran dependientes de la dosis o de una correlación con la liberación de citoquinas. También se realizaron análisis secundarios para identificar potenciales reacciones infusionales que no fueron reportadas como tales por los investigadores. Estos análisis mostraron

números similares comparados con los investigadores. Para disminuir el riesgo y la gravedad de la infusión los pacientes deben ser premedicados antes de la infusión de isatuximab con acetaminofeno, H2 antagonistas o inhibidores de la bomba de protones, difenhidramina o equivalente; se utilizará dexametasona como premedicación y tratamiento contra el mieloma.

La incidencia de neutropenia de grado 3-4 fue del 84,8% frente al 70,1% en el brazo de control. La neutropenia de grado 4 fue el doble de frecuente en el brazo del ISA-POM-DEX. La neutropenia febril grado ≥3 ocurrió en un 11.8% vs 2.0% en ISA-POM-DEX vs POM-DEX. La incidencia de infecciones neutropénicas fue del 25.0% vs 19.5% (Grado ≥3 13.2 vs 9.4%). En el brazo ISA-POM-DEX hubo 1 paciente que la complicación neutropénica le llevó a un resultado fatal (neumonía por influenza con neutropenia concurrente de grado 4). En el brazo POM-DEX 3 pacientes tuvieron una complicación neutropénica con resultado fatal.

La conclusión del EPAR es que este tipo de EA está en línea con la conocida toxicidad de la terapia con pomalidomida y el anti-CD38, por tanto, la adición de isatuximab a POM-DEX se considera aceptable para su uso en el tratamiento de pacientes adultos con MM en recaída y resistente al tratamiento, que han recibido al menos 2 tratamientos previos contra el MM que incluyeron al menos 2 ciclos consecutivos de lenalidomida y un IP administrados solos o en combinación, dado que los resultados de eficacia son clínicamente relevantes y sólidos.

**6.4 Precauciones de empleo en casos especiales**

**Poblaciones especiales:**

* Embarazo y lactancia: No hay datos disponibles sobre el uso de Isatuximab en mujeres embarazadas, ni se han realizado estudios de toxicidad reproductiva en animales, por lo que no se recomienda el uso durante el embarazo.

Tampoco se conoce si Isatuximab se excreta en leche materna, por lo que se debe valorar la decisión de suspender la lactancia o suspender/abstenerse de la terapia con Isatuximab según beneficio/riesgo.

* Uso en pediatría: No hay datos disponibles de seguridad y eficacia en niños menores de 18 años.
* Uso en ancianos: No se recomienda ajustar la dosis en población de edad avanzada.
* Insuficiencia renal: No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a grave.
* Insuficiencia hepática: Los datos en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave son limitados, pero no hay evidencia que sugiera que se requiera un ajuste de dosis.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos.

**Interacciones:** No existen interacciones descritas con otros medicamentos.

**Monitorización de efectos adversos:**

* Reacciones a la perfusión: En el presente estudio, se notificaron reacciones en la perfusión en 58 (38,2%) de los pacientes. Las reacciones fueron reversibles y se resolvieron en el mismo día en el 98% de los casos. Los signos y síntomas de Grado 3 o superior incluyeron disnea, hipotensión y broncoespasmo. Se notificaron interrupciones del tratamiento debido a reacciones de perfusión en el 2,6% de los pacientes.
* Infecciones: La incidencia de infecciones Grado 3 o superior fue del 42,8%. La infección grave más comúnmente notificada fue neumonía. Se notificaron infecciones mortales en el 3,3% de los pacientes en el grupo de Isatuximab.
* Neutropenia: La incidencia de neutropenia Grado 4 fue de 92 (60,5%).
* Inmunogenicidad: En 6 estudios clínicos en mieloma múltiple con isatuximab, la incidencia de anticuerpos emergentes antimedicamento fue del 2,3%. No se observó ningún efecto de estos anticuerpos en la farmacocinética, seguridad o eficacia.

|  |
| --- |
| **7. AREA ECONÓMICA** |

**7.1 Coste tratamiento. Coste incremental**

Para el cálculo del área económica se han tomado como medidas antropométricas estándar:

• 170 cm de altura

• 70 kg de peso

• Superficie corporal de 1,81 m²

Para el cálculo de los costes directos se ha accedido a la página de la Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia37:

• Sesión quimioterápica (sin coste del fármaco): 318,96€

• Estancia/día Hospital de Día: 114,3€

En el momento de corte, la mediana de seguimiento era de 11,6 meses. Los dos brazos habían alcanzado la mediana de SLP, siendo de 11,5 meses (95% CI 8,9 - 13,9) para el brazo de ISA-POM-DEX y de 6,5 meses (95% CI 4,5 - 8,3) para el brazo de POM-DEX.

Se comparará con daratumumab monoterapia como alternativa terapéutica, puesto que probablemente sea la opción inmediata en un paciente refractario a lenalidomida e IPs.

Para el cálculo del coste del tratamiento completo se tomarán los 6,5 (7 ciclos de 28 días) meses de mediana de SLP del brazo de POM-DEX, puesto que asumir 11,5 meses no es aplicable a la realidad para el brazo de POM-DEX, y probablemente para daratumumab tampoco a pesar de que no hay estudios en este tipo de población. Tampoco sabemos con certeza que tomar 6,5 meses para el brazo de daratumumab no sea sobre-estimarlo, pero parece razonable asumir la posibilidad del sesgo.

Incluiremos además una estimación del coste anual dado que como se explica previamente, la SLP de ISA-POM-EX fue de 11,5 meses y lo compararemos con el grupo de POM-DEX durante 6,5 meses + daratumumab hasta completar 1 año (13 ciclos de 28 días), puesto que parece razonable que tras la progresión a POM-DEX, siendo refractarios nuestros pacientes a lenalidomida e IP, la siguiente línea se realice con dicho fármaco.

Para las dos situaciones usaremos únicamente el precio de daratumumab iv, puesto que para pacientes con un peso como el expuesto, el coste de daratumumab sc es muy similar. En el caso de pacientes con pesos extremos (muy elevados o muy bajos) sí sería necesario realizar los cálculos para valorar la diferencia de precio entre las presentaciones.

En el momento de publicación de este informe, isatuximab no dispone de precio de financiación en España, por lo cual asumimos un precio publicado en el NICE38, donde refiere un acuerdo de precio de 506,94 Libras para el víal de 100 mg y 2.534,70 Libras para el víal de 500 mg. Es posible que este precio difiera del acordado en España, pero nos permitirá hacer una estimación.

Para el cálculo de viales por dosis no se tuvo en cuenta la posibilidad de fraccionamiento y aprovechamiento en el Servicio de Farmacia. Tampoco se tendrá en cuenta el gasto en dexametasona puesto que daratumumab se administra con corticoides como premedicación, por lo que están presentes en los 3 esquemas representados a continuación.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 3. Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otras alternativas** | | | | |
|  | **medicamento** | | | |
|  | **Isatuximab + Pomalidomida + Dexametasona**  SarclisaⓇ, ImnovidⓇ y dexametasona genérico. | **Pomalidomida + Dexametasona**  ImnovidⓇ y dexametasona genérico. | **Daratumumab**  DarzalexⓇ | **Pomalidomida + Dexametasona 7 ciclos seguido de Daratumumab 5 ciclos.**  ImnovidⓇ , dexametasona genérico y DarzalexⓇ |
| **Precio unitario (PVL+IVA)** | Isatuximab 20mg/mL vial 100 mg: 586,95€  Isatuximab 20mg/mL 500 mg: 2.934,7€  Pomalidomida 4mg: 442,86€ | Pomalidomida 4 mg: 442,86€ | Daratumumab 20mg/mL vial 100 mg: 586,02€  Daratumumab 20 mg/mL vial 400 mg: 2380,73€ | Pomalidomida 4 mg: 442,86€  Daratumumab 20mg/mL vial 100 mg: 586,02€  Daratumumab 20 mg/mL vial 400 mg: 2380,73€ |
| **Posología** | Isatuximab: 10mg/kg iv días 1,8,15,22 del ciclo 1 y días 1 y 15 de los demás ciclos.  Pomalidomida: 4 mg vo días 1-21 de cada ciclo.  Dexametasona: 40 mg vo o iv los días 1,8,15 y 22 de cada ciclo. | Pomalidomida: 4 mg vo días 1-21 de cada ciclo.  Dexametasona: 40 mg vo o iv los días 1,8,15 y 22 de cada ciclo. | Daratumumab 16 mg/kg semanalmente de las semanas 1 a la 8, cada 2 semanas de la semana 9 a la 24 y cada 4 semanas de la semana 25 en adelante. | Pomalidomida: 4 mg vo días 1-21 de cada ciclo.  Dexametasona: 40 mg vo o iv los días 1,8,15 y 22 de cada ciclo.  Daratumumab 16 mg/kg semanalmente de las semanas 1 a la 8, cada 2 semanas de la semana 9 a la 24 y cada 4 semanas de la semana 25 en adelante. |
| **Coste ciclo** (28 días) | Ciclo 1:  Isatuximab: 16.434,4€  Pomalidomida: 9.300€  Total: 25.734,4€  Ciclo 2 en adelante:  Isatuximab: 8.217,2€  Pomalidomida: 9.300€  Total: 17.517,2€ | Pomalidomida: 9.300€ | Ciclo 1-2:  Daratumumab: 28.568,76€  Ciclo 3-6:  Daratumumab: 14.284,38€  Ciclo 7 en adelante:  Daratumumab: 7.142,19€ | Pomalidomida: 9.300€  Ciclo 1-2:  Daratumumab: 28.568,76€  Ciclo 3-6:  Daratumumab: 14.284,38€  Ciclo 7 en adelante:  Daratumumab: 7.142,19€ |
| **Coste tratamiento completo**  7 ciclos | **Total: 130.837€** | **Total: 65.100€** | **Total: 121.417,2€** |  |
| **Coste tratamiento completo**  13 ciclos (anual) | Total: **331.106**€ |  |  | **Total: 165.090€** |
| **Costes directos asociados** | Ciclo 1:  Sesión quimioterápica x4: 1.275,84€  Estancia Hospital de día x4: 457,2€  **Total: 1733,04€**  Ciclo 2 en adelante:  Sesión quimioterápica x2: 637,92€  Estancia Hospital de día x2: 228,6€  **Total: 866,52€** |  | Ciclo 1-2:  Sesión quimioterápica x4: 1.275,84€  Estancia Hospital de día x4: 457,2€  **Total: 1733,04€**  Ciclo 3-6:  Sesión quimioterápica x2: 637,92€  Estancia Hospital de día x2: 228,6€  **Total: 866,52€**  Ciclo 7 en adelante:  Sesión quimioterápica: 318.96€  Estancia en Hospital de día: 114,3€  **Total: 433,26€** | Ciclo 1-2 daratumumab:  Sesión quimioterápica x4: 1.275,84€  Estancia Hospital de día x4: 457,2€  **Total: 1733,04€**  Ciclo 3-6 daratumumab:  Sesión quimioterápica x2: 637,92€  Estancia Hospital de día x2: 228,6€  **Total: 866,52€** |
| **Coste global**  7 ciclos | Total: **137.769**€ | **Total: 65.100€** | **Total: 128.783€** |  |
| **Coste global**  13 ciclos (anual) | Total: **343.237**€ |  |  | **Total: 171.155€** |
| **Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia a los 7 ciclos** | **72.669€** | Referencia | **63.683€** |  |
| \*Para daratumumab y pomalidomida se tiene en cuenta el 4% de deducción por medicamento huérfano establecida en el Real Decreto-ley 8/2010 del 20 de mayo (39) | | | | |

El precio de los fármacos puede sufrir variaciones en el mercado, por lo que se realizó un análisis de sensibilidad suponiendo un descuento del 50% para isatuximab, del 22,7% para pomalidomida y del 70% aproximadamente para la inducción y 30% para mantenimiento con daratumumab.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 4. Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otras alternativas. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD** | | | | |
|  | **medicamento** | | | |
|  | **Isatuximab + Pomalidomida + Dexametasona**  SarclisaⓇ, ImnovidⓇ y dexametasona genérico. | **Pomalidomida + Dexametasona**  ImnovidⓇ y dexametasona genérico. | **Daratumumab**  DarzalexⓇ | **Pomalidomida + Dexametasona 7 ciclos seguido de Daratumumab 5 ciclos.**  ImnovidⓇ , dexametasona genérico y DarzalexⓇ |
| **Precio unitario (PVL+IVA)** | Isatuximab 20mg/mL vial 100 mg: 293,48€  Isatuximab 20mg/mL 500 mg: 1.467,35€  Pomalidomida 4mg: 342,03€ | Pomalidomida 4 mg: 342,03€ | Daratumumab 20mg/mL vial 100 mg: 166,91€ (inducción) y 417,27€ (mantenimiento).  Daratumumab 20 mg/mL vial 400 mg: 667,78€ (inducción) y 1.669,45€ (mantenimiento) | Pomalidomida 4 mg: 342,03€  Daratumumab 20mg/mL vial 100 mg: 166,91€ (inducción) y 417,27€ (mantenimiento).  Daratumumab 20 mg/mL vial 400 mg: 667,78€ (inducción) y 1.669,45€ (mantenimiento) |
| **Posología** | Isatuximab: 10mg/kg iv días 1,8,15,22 del ciclo 1 y días 1 y 15 de los demás ciclos.  Pomalidomida: 4 mg vo días 1-21 de cada ciclo.  Dexametasona: 40 mg vo o iv los días 1,8,15 y 22 de cada ciclo. | Pomalidomida: 4 mg vo días 1-21 de cada ciclo.  Dexametasona: 40 mg vo o iv los días 1,8,15 y 22 de cada ciclo. | Daratumumab 16 mg/kg semanalmente de las semanas 1 a la 8, cada 2 semanas de la semana 9 a la 24 y cada 4 semanas de la semana 25 en adelante. | Pomalidomida: 4 mg vo días 1-21 de cada ciclo.  Dexametasona: 40 mg vo o iv los días 1,8,15 y 22 de cada ciclo.  Daratumumab 16 mg/kg semanalmente de las semanas 1 a la 8, cada 2 semanas de la semana 9 a la 24 y cada 4 semanas de la semana 25 en adelante. |
| **Coste ciclo** (28 días) | Ciclo 1:  Isatuximab: 8.217,24€  Pomalidomida: 7.182,68€  Total: 15.399,92€  Ciclo 2 en adelante:  Isatuximab: 4.108,62€  Pomalidomida: 7.182€  Total: 11.290,62€ | Pomalidomida: 7.182,68€ | Ciclo 1-2  Daratumumab: 8.013,36€  Ciclo 3-6:  Daratumumab: 4.006,68€  Ciclos 7 en adelante:  Daratumumab: 5.008,35€ | Pomalidomida: 7.182,68€  Ciclo 1-2  Daratumumab: 8.013,36€  Ciclo 3-6:  Daratumumab: 4.006,68€ |
| **Coste tratamiento completo**  7 ciclos | Total: 83.143€ | Total: 50.278,76€ | Total: 37.061,8€ |  |
| **Coste tratamiento completo**  13 ciclos | Total: 150.887€ |  |  | Total: 78.325,52€ |
| **Costes directos asociados** | Ciclo 1:  Sesión quimioterápica x4: 1.275,84€  Estancia Hospital de día x4: 457,2€  **Total: 1733,04€**  Ciclo 2 en adelante:  Sesión quimioterápica x2: 637,92€  Estancia Hospital de día x2: 228,6€  **Total: 866,52€** | - | Ciclo 1-2:  Sesión quimioterápica x4: 1.275,84€  Estancia Hospital de día x4: 457,2€  **Total: 1733,04€**  Ciclo 3-6:  Sesión quimioterápica x2: 637,92€  Estancia Hospital de día x2: 228,6€  **Total: 866,52€**  Ciclo 7 en adelante:  Sesión quimioterápica: 318.96€  Estancia en Hospital de día: 114,3€  **Total: 433.26€** | Ciclo 1-2 daratumumab:  Sesión quimioterápica x4: 1.275,84€  Estancia Hospital de día x4: 457,2€  **Total: 1733,04€**  Ciclo 3-6 daratumumab:  Sesión quimioterápica x2: 637,92€  Estancia Hospital de día x2: 228,6€  **Total: 866,52€** |
| **Coste global 7 ciclos** | Total: 90.195€ | Total: 50.278€ | Total: 44.427€ |  |
| **Coste global**  13 ciclos (1 año) | Total: 163.248€ |  |  | Total: 84.391€ |
| **Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia a los 7 ciclos** | 39.917€ | Referencia | * 5.851€ |  |
| \*Para daratumumab y pomalidomida se tiene en cuenta el 4% de deducción por medicamento huérfano establecida en el Real Decreto-ley 8/2010 del 20 de mayo (39) | | | | |

**7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados**

No existen estudios farmacoeconómicos publicados sobre regímenes con isatuximab.

.

**7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios**

Para el cálculo del CEI son preferibles las variables de resultado finales. En este estudio se mide como variable secundaria una variable final, la supervivencia global. Están publicados los datos de SG en el momento de corte (11,6 meses), ninguno de los dos brazos había alcanzado la mediana de SG.

El porcentaje de SG fue de 72,1% para ISA-POM-DEX y de 63,4% para POM-DEX, con un HR de 0,687 (IC95% 0,461 - 1,023), siendo no significativo p=0,0631, por lo que no son datos válidos para el cálculo del CEI.

Por la razón antes expuesta utilizaremos la variable principal del estudio para el cálculo del CEI, la SLP. En el momento de corte se habían obtenido medianas para los dos brazos, siendo de 11,5 meses (0,96 años) para ISA-POM-DEX y de 6,5 meses (0,54 años) para POM-DEX, obteniéndose un HR de 0,596 (IC95% 0,44 - 0,81) p=0,001.

.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Coste Eficacia Incremental (CEI)** | | | | | | |
| Referencia | **Variable Evaluada** | **ISA+POMA+ DEXA** | **POMA+DEXA** | **Diferencia de eficacia (IC95%)** | **Coste incremental** | **CEI (IC95%)** |
| ICARIA MM (27) | SLP | 11,5 (8,9 - 13,9) | 6,5 (4,5 - 8,3) | 5 (4,4 - 5,6) | 72.669€ | 14.533€ (12.977€ - 16.516€) |

Según los datos del estudio ICARIA-MM y el coste del tratamiento calculado para los distintos esquemas, el coste adicional estimado es de 14.533€ por mes libre de progresión, siendo compatible también con un CEI entre 12.977€ y 16.516€.

Se realiza además un análisis de sensibilidad con los distintos descuentos apuntados anteriormente:

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Coste Eficacia Incremental (CEI). Análisis de sensibilidad** | | | | | | |
| Referencia | **Variable Evaluada** | **ISA+POMA+ DEXA** | **POMA+DEXA** | **Diferencia de eficacia (IC95%)** | **Coste incremental** | **CEI (IC95%)** |
| ICARIA MM (27) | SLP | 11,5 (8,9 - 13,9) | 6,5 (4,5 - 8,3) | 5 (4,4 - 5,6) | 39.917€ | 7.983€ (7.128€ - 9.072€) |

Según los datos del estudio ICARIA-MM y el coste del tratamiento calculado para los distintos esquemas realizando un análisis de sensibilidad, el coste adicional estimado es de 7.983€ por mes libre de progresión, siendo compatible también con un CEI entre 7.128€ y 9.072€.

**7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital**

La incidencia de MM en el mundo se distribuye de manera heterogénea, encontrándose entre los países con mayor incidencia por 100.000 habitantes Noruega y Francia, y con menor tasa Australia, Canadá y Estados Unidos10.

La Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) estimó en 2020, una incidencia ajustada a la población estándar europea de 5,3 y 3 por 100.000 habitantes/año, para hombres y mujeres, respectivamente.

En España, se estima que hay alrededor de 12.000 pacientes, con una incidencia de unos 2.000 nuevos casos al año. No todos los nuevos casos se tratarán en el momento del diagnóstico, puesto que algunos se presentan de manera asintomática. Además, no es fácil estimar el número de pacientes que avanzan en las diferentes líneas de tratamiento.

El tratamiento con isatuximab se ha estudiado en pacientes refractarios a lenalidomida e IP, en pacientes que habían recibido al menos dos tratamientos, por lo tanto, estará indicado en 3º línea o posteriores.

Para calcular el número de pacientes con MM que pasan a una tercera línea en un periodo anual hemos recurrido a un modelo epidemiológico para la estimación de las diferentes progresiones entre líneas en Estados Unidos, y lo hemos aplicado al número de casos en España40.

Siguiendo este modelo, podemos estimar que cada año aproximadamente 2.800 pacientes iniciarán una primera línea de tratamiento para MM en España, otros 2.150 pacientes iniciarán una segunda línea y aproximadamente 1.750 iniciarán una tercera. Entendemos, por lo tanto, que aproximadamente 1.750 pacientes podrían ser candidatos a recibir un esquema de isatuximab+pomalidomida+dexametasona en el territorio español.

Según los últimos datos del censo se estima que en Andalucía hay una población de 8.460.261 habitantes, por lo que podemos extrapolar que habrá entonces aproximadamente 315 pacientes que pasen a una tercera línea para el tratamiento de MM en dicha comunidad autónoma. Aplicando esta misma estimación para un hospital medio que atiende un área de 300.000 habitantes, podríamos esperar 11 pacientes en el periodo de un año.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en un Hospital y coste estimado por 7 ciclos (6,5 meses)** | | | | |
| Nº anual de pacientes | Coste incremental por paciente | Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados en años | Impacto económico por 7 ciclos (6,5 meses) | Unidades de eficacia anuales |
| 11 | 72.669€ | 0,417 (0,367 -0,467) | 799.359€ | 4,58 (4,07 - 5,13) |

El coste adicional por 7 ciclos de tratamiento (6,5 meses) para el hospital será de 799.359€. Estos 11 pacientes se beneficiarán de 4,58 años libres de progresión al tratarlos con la nueva combinación durante 7 meses.

Se realiza un análisis de sensibilidad con los descuentos discutidos anteriormente debidos a las variaciones de precio en el mercado:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en un Hospital y coste estimado por 7 ciclos (6,5 meses). Análisis de sensibilidad** | | | | |
| Nº anual de pacientes | Coste incremental por paciente | Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados en años | Impacto económico por 7 ciclos (6,5 meses) | Unidades de eficacia anuales |
| 11 | 39.917€ | 0,417 (0,367 -0,467) | 439.087€ | 4,58 (4,07 - 5,13) |

El coste adicional por 7 ciclos de tratamiento (6,5 meses) para el hospital, teniendo en cuenta un análisis de sensibilidad, será de 439.087€. Estos 11 pacientes se beneficiarán de 4,58 años libres de progresión al tratarlos con la nueva combinación durante 7 meses.

**7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.**

Estos fármacos no suponen ningún impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

**7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal**

Según los datos extrapolados previamente, podemos calcular qué 315 pacientes serán candidatos a iniciar tratamiento con ISA+POMA+DEXA anualmente:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en Andalucía y coste estimado por 7 ciclos (6,5 meses)** | | | | |
| Nº anual de pacientes | Coste incremental por paciente | Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados en años | Impacto económico por 7 ciclos (6,5 meses) | Unidades de eficacia anuales |
| 315 | 72.669€ | 0,417 (0,367 -0,467) | 22.890.735€ | 131 (115 - 147) |

El coste adicional por 7 ciclos de tratamiento (6,5 meses) para Andalucía será de 22.890.735€. Estos 315 pacientes se beneficiarán de 131 años libres de progresión al tratarlos con la nueva combinación durante 7 meses.

Se realiza un análisis de sensibilidad con los descuentos discutidos anteriormente debidos a las variaciones de precio en el mercado:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en Andalucía y coste estimado por 7 ciclos (6,5 meses). Análisis de sensibilidad** | | | | |
| Nº anual de pacientes | Coste incremental por paciente | Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados en años | Impacto económico por 7 ciclos (6,5 meses) | Unidades de eficacia anuales |
| 315 | 39.917€ | 0,417 (0,367 -0,467) | 12.573.855€ | 131 (115 - 147) |

El coste adicional por 7 ciclos de tratamiento (6,5 meses) para Andalucía aplicando un análisis de sensibilidad será de 12.573.855€. Estos 315 pacientes se beneficiarán de 131 años libres de progresión al tratarlos con la nueva combinación durante 7 meses.

Según los datos previamente expuestos, podemos asumir que en España se presentarán 1.750 candidatos a tratamiento con ISA+POMA+DEXA anualmente:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en España y coste estimado por 7 ciclos (6,5 meses).** | | | | |
| Nº anual de pacientes | Coste incremental por paciente | Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados en años | Impacto económico por 7 ciclos (6,5 meses) | Unidades de eficacia anuales |
| 1.750 | 72.669€ | 0,417 (0,367 -0,467) | 127.170.750€ | 729 (642 -817) |

El coste adicional por 7 ciclos de tratamiento (6,5 meses) para España será de 127.170.750€. Estos 1.750 pacientes se beneficiarán de 729 años libres de progresión al tratarlos con la nueva combinación durante 7 meses.

Se realiza un análisis de sensibilidad con los descuentos discutidos anteriormente debidos a las variaciones de precio en el mercado:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en España y coste estimado por 7 ciclos (6,5 meses). Análisis de sensibilidad** | | | | |
| Nº anual de pacientes | Coste incremental por paciente | Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados en años | Impacto económico por 7 ciclos (6,5 meses) | Unidades de eficacia anuales |
| 1.750 | 39.917€ | 0,417 (0,367 -0,467) | 69.854.750€ | 729 (642 -817) |

El coste adicional por 7 ciclos de tratamiento (6,5 meses) para España realizando un análisis de sensibilidad será de 69.854.750€. Estos 1.750 pacientes se beneficiarán de 729 años libres de progresión al tratarlos con la nueva combinación durante 7 meses.

|  |
| --- |
| **8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.** |

**8.1 Descripción de la conveniencia**

Isatuximab se administra vía intravenosa durante un período de tiempo que varía en función de la velocidad de la perfusión (como máximo serán 200 mL/h) y que requiere que el paciente acuda al Hospital de Día para la administración del tratamiento. Además, la alta frecuencia de reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) hace que sea necesario administrar medicamentos previos a la perfusión (aproximadamente 1 hora antes, vía iv). Si ocurriese alguna de estas RRP, sería necesario interrumpir la administración, tratar los síntomas y reducir la velocidad de perfusión.

En la combinación con pomalidomida y dexametasona, ambos son fármacos que se administran vía oral por lo que el paciente puede realizar el tratamiento en su domicilio.

**8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento**

No se considera que en este caso la conveniencia del tratamiento tenga influencia en su efectividad.

|  |
| --- |
| **9. ÁREA DE CONCLUSIONES.** |

**9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas**

El tratamiento del MM puede alcanzar la remisión, pero prácticamente todos los pacientes recaen en algún momento del proceso y van pasando sucesivamente por diferentes líneas de tratamiento disponibles. Por otro lado, hay pacientes que además de recaer, son refractarios a los principales tratamientos (bortezomib y/o lenalidomida), por lo que el escenario es cada vez más complejo a la hora de elegir la siguiente línea. Los pacientes en recidiva y refractarios, tienen en general mal pronóstico y tradicionalmente escasas opciones terapéuticas.

Isatuximab está indicado, en combinación con pomalidomida y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con MM resistente al tratamiento o recidivante que han recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y un IP y han mostrado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

**EFICACIA**

En el ensayo ICARIA-MM, que evalúa la combinación isatuximab/pomalidomida/dexametasona frente a pomalidomida/dexametasona, la variable principal fue la SLP, para la cual se habían obtenido las medianas en los dos brazos en el momento de corte. La mediana de SLP en el grupo de ISA-POM-DEX fue de 11,5 meses (95% CI 8,9 - 13,9), significativamente mayor que la mediana de SLP de POM-DEX, que fue de 6,5 meses (4,5 - 8,3), obteniéndose un HR de 0,596 (95% CI 0,44 - 0,81) p = 0,001.

Respecto a las variables secundarias se midió, entre otras, la SG. En el momento del análisis del estudio, la mediana de SG no se había alcanzado para ninguno de los grupos de tratamiento. Para dicho corte, había registradas 99 muertes, de las cuales 43 se habían dado en el brazo de ISA-POM-DEX y 56 en el brazo de POM-DEX. El porcentaje de SG a los 12 meses fue de 72% para ISA-POM-DEX y de 63% para POM-DEX, con un HR de 0,687 (IC95% 0,461–1,023), siendo no significativo (p=0,0631), teniendo en cuenta que en el momento del análisis los datos estaban aún inmaduros y se analizaron con un α = 0,0008 puesto que para su cálculo se utilizó la fórmula de O’Brien y Fleming.

Desde el punto de vista clínico, los resultados parecen en principio aplicables a un grupo de pacientes de difícil manejo, aunque el hecho de excluir a aquellos con insuficiencia renal, siendo esta una de las principales características de la enfermedad avanzada, nos supondrá un sesgo.

En el momento del corte, se había obtenido un HR de 0,596 (95%CI 0,44 - 0,81) y p=0,001 para la SLP. Este HR fue ligeramente mejor que el esperado para el tamaño de muestra calculado (HR de 0,6). El HR obtenido es estadísticamente significativo y podría ser relevante para la práctica clínica, teniendo en cuenta que nos encontramos con pacientes en tercera línea o más, con el único objetivo de retrasar lo máximo posible la progresión de una enfermedad hoy en día incurable. Por tanto, esta combinación terapéutica se presenta como una opción en aquellos pacientes en recaída tras varios tratamientos (mínimo dos) aunque teniendo en cuenta las diferencias encontradas en los pacientes incluidos en el estudio y los pacientes reales.

No obstante, hay que tener en cuenta que no se ha alcanzado la mediana de SG en ninguno de los dos brazos, ni ha habido diferencias estadísticamente significativas (p=0,0631). Al no tener datos maduros en la variable final, no hay evidencia suficiente para afirmar que la mejoría obtenida en SLP se va a traducir en una mayor supervivencia de los pacientes.

En el análisis de los datos por subgrupos, los resultados han sido consistentes en todos los subgrupos sin diferencias significativas. Hay que destacar que a la hora de aleatorizar los pacientes en los brazos del estudio hubo diferencias significativas en el grupo de riesgo citogenético estándar y un porcentaje elevado de missing, por lo que existe incertidumbre en el estado real del riesgo citogenético en cada brazo de tratamiento.

**SEGURIDAD**

En el estudio ICARIA-MM, los efectos adversos más frecuentes en el grupo de tratamiento ISA-POM-DEX fueron, por orden decreciente de frecuencia de aparición, reacciones infusionales, infecciones del tracto respiratorio superior, diarrea y bronquitis.

Los eventos adversos hematológicos más frecuentes durante el tratamiento fueron muy similares en ambos grupos, ISA-POM-DEX frente a POM-DEX: neutropenia (96% *vs* 93%), anemia (99% en ambos grupos) y trombocitopenia (84% *vs* 80%). De entre los eventos hematológicos grado 3 ó 4, el más habitual fue la neutropenia (85% *vs* 70%).

El 38% de los pacientes que recibieron ISA-POM-DEX sufrieron reacciones infusionales, siendo el 3% reacciones infusionales de grado 3-4. Fueron reversibles y la mayoría ocurrieron en la primera infusión.

**ADECUACIÓN**

Isatuximab requiere que el paciente acuda a Hospital de Día para la administración del tratamiento, a diferencia de pomalidomida y dexametasona que el paciente puede realizar en su domicilio. Además, las reacciones infusionales también pueden requerir mayor tiempo de administración y premedicación, suponiendo una desventaja en cuanto a la comodidad del tratamiento frente a la combinación de pomalidomida y dexametasona.

**COSTE**

Isatuximab todavía no dispone de precio en España, por lo tanto, el coste calculado es una estimación.

* El uso de la combinación de ISA+POMA+DEXA en tercera línea supone un coste adicional estimado es de 14.533€ por mes libre de progresión (7.983€ si se aplica un análisis de sensibilidad).
* Impacto presupuestario estatal: Se sitúa entre 69.854.750€ y 127.170.750€ dependiendo si se usa el precio notificado o se tienen en cuenta posibles descuentos.
* Impacto presupuestario Andalucía: Se sitúa entre 12.573.855€ y 22.890.735€ dependiendo si se usa el precio notificado o se tienen en cuenta posibles descuentos.
* Impacto presupuestario Hospital con un área de 300.000 habitantes: Se sitúa entre 439.087€ y 799.359€ dependiendo si se usa el precio notificado o se tienen en cuenta posibles descuentos.

**9.2 Decisión**

A-1. NO SE INCLUYE EN LA GFT porque no es posible la evaluación por información insuficiente de la solicitud.

Dados los datos disponibles hasta el momento, se decide la NO INCLUSIÓN del fármaco en la guía farmacoterapéutica. Esta decisión deberá re-evaluarse cuando se conozca el precio de financiación en España, o cuando se publiquen datos más maduros de SG.

**9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)**

No procede

**9.4 Plan de seguimiento**

No procede

**10. BIBLIOGRAFÍA**

1. Jacob P Laubach. Uptodate. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis. [Monografía en Internet]. [citado 20 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-clinical-features-laboratory-manifestations-and-diagnosis?search=mieloma%20multiple&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1>
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Evidence blocks. Multiple mieloma versión 3.2020 [Monografía en Internet]. [citado 26 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma_blocks.pdf>
3. National Institute for Health and Care Excellence. Nice guideline. Myeloma: diagnosis and management [Monografía en Internet]. [citado 26 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng35>
4. Grupo Cooperativo para el Estudio de Gammapatías Monoclonales de Castilla y León. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Grupo Cooperativo para el Estudio de Gammapatías Monoclonales de Castilla y León. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Hematoguía Mieloma 2020 versión 4.1 [Monografía en Internet]. [citado 26 de octubre de 2020]. Disponible en: [file:///C:/Users/angel/Downloads/hematoguia-MM-2020-V4-1%20(3).pdf](about:blank)
5. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 2014;15(12):e538-548.
6. Vázquez-Fernández R, Torres-Carrete J. Guía Clínica Mieloma Múltiple. [Monografía en Internet]. [citado 26 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/mieloma-multiple/#1180>
7. Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S, et al. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2019 May 10;37(14):1228-1263.
8. Red Española de Registro de Cáncer (REDECAM). Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2020. [Monografía en Internet]. [citado 26 de octubre de 2020]. Disponible en : <https://redecan.org/redecan.org/es/Informe_incidencia_REDECAN_2020.pdf>
9. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. J Clin Oncol. 2015 Sep 10;33(26):2863-9
10. Otegui S. Situación actual y retos del mieloma múltiple en España, 2018. [Monografía en Internet]. [citado 20 de septiembre de 2020]. Disponible en : <https://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/ey-situacion-actual-y-retos-del-mieloma-multiple-en-espana-2018/$FILE/ey-situacion-actual-y-retos-del-mieloma-multiple-en-espana-2018.pdf>
11. S Vincent Rajkumar. Uptodate. Multiple myeloma: Selection of initial chemotherapy for symptomatic disease. [Monografía en Internet]. [citado 20 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-selection-of-initial-chemotherapy-for-symptomatic-disease?search=myeloma%20multiple&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5#H5916919>
12. Guía Andaluza para el diagnóstico y tratamiento del Mieloma Múltiple por la Asociación Andaluza de Hematología y Hemoterapia (AAHH), 2020. [Monografía en Internet]. [citado 20 de diciembre de 2020]. Disponible en:

<https://www.aa-hh.org/guia-andaluza-para-el-diagnostico-y-tratamiento-del-mieloma-multiple-mm/>

1. Laubach J, Garderet L, Mahindra A, Gahrton G, Caers J et al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. Leukemia 2016; 30:1005-17.
2. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, 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 Oct;14(11):1055-1066.
3. Informe de Posicionamiento Terapéutico Pomalidomida, 2015 (Imnovid®). [Consultado el 26/10/2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-pomalidomida-imnovid.pdf>
4. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019 Jun;20(6):781-794.
5. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 2015; 372:142-52.
6. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. Lancet Oncol 2016; 17:27-38.
7. Informe de Posicionamiento Terapéutico carfilzomib (Kyprolis®) en mieloma múltiple, 2016. [Consultado el 26/10/2020]. Disponible en:

<https://safh.org/wp-content/uploads/2018/08/IPT-carfilzomib-Kyprolis-mieloma-multiple.pdf>

1. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2015;373(7):621-31.
2. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2018 Nov 8;379(19):1811-1822.
3. Informe de Posicionamiento Terapéutico de daratumumab (Darzalex®) en mieloma múltiple en recaída y refractario, 2017. [Consultado el 26/10/2020]. Disponible en:

<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-daratumumab-Darzalex-mieloma-multiple.pdf>

1. Informe de Posicionamiento Terapéutico de daratumumab (Darzalex®) en mieloma múltiple, 2018. [Consultado el 26/10/2020]. Disponible en:

<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-daratumumab-Darzalex-mieloma-multiple-MM.pdf>

1. Informe de Posicionamiento Terapéutico de daratumumab (Darzalex® ) en mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes no candidatos a trasplante, 2019. [Consultado el 26/10/2020]. Disponible en:

<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-daratumumab-Darzalex-combinacion-D-VMP.pdf?x53593>

1. Informe de Posicionamiento Terapéutico de ixazomib (Ninlaro®) en mieloma múltiple, 2018. [Consultado el 26/10/2020]. Disponible en:

<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ixazomib-Ninlaro-mieloma-multiple.pdf?x53593>

1. Durer C, Durer S, Lee S, Chakraborty R, Malik MN, Rafae A, Zar et al. Treatment of relapsed multiple myeloma: Evidence-based recommendations. Blood Rev. 2020 Jan;39: 100616.
2. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, et al; ICARIA-MM study group. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019 Dec 7;394(10214):2096-2107.
3. Agencia Europea del Medicamento. EPAR Sarclisa®. [Internet]. [citado 28 de octubre de 2020]. Disponible en:

<https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_en.pdf>

1. Moreau P, Dimopoulos MA, Yong K, Mikhael J, Risse ML, Asset G, et al. Isatuximab plus carfilzomib/dexamethasone versus carfilzomib/dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: IKEMA Phase III study design. Future Oncol. 2020 Jan;16(2):4347-4358
2. European Society for Medical Oncology (ESMO). Guidelines. ESMO-magnitude of clinical benefit scale: evaluation forms version 1.1. [Consultado 5 de marzo 2021]. Disponible en:

[ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale | Evaluation Forms v1.1](https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/scale-evaluation-forms-v1.0-v1.1/scale-evaluation-forms-v1.1)

1. Vincent Rajkumar S. Treatment of relapsed or refractory multiple myeloma. UpToDate® [Consultado 28 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-relapsed-or-refractory-multiple-myeloma>
2. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol. 2016 Aug;17(8):e328-e346.
3. Food and Drug Administration. News release. [Internet]. [citado 28 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-first-next-generation-sequencing-based-test-detect-very-low-levels-remaining-cancer>
4. Luo XW, Du XQ, Li JL, Liu XP, Meng XY. Treatment options for refractory/relapsed multiple myeloma: an updated evidence synthesis by network meta-analysis. Cancer Manag Res. 2018 Aug 21;10:2817-2823
5. Informe de Posición de la SEHH para Isatuximab (Sarclisa®) en combinación con pomalidomida y dexametasona en el tratamiento del mieloma múltiple recaído, que ha recibido, al menos, dos líneas previas de tratamiento, incluyendo lenalidomida y un inhibidor de la proteasoma, 30/06/2020. [Consultado el 26/10/2020]. Disponible en:

[Isatuximab (Sarclisa®) en combinación con pomalidomida y dexametasona en el tratamiento del mieloma múltiple recaído, que ha recibido, al menos, dos líneas previas de tratamiento, incluyendo lenalidomida y un inhibidor de la proteasoma (sehh.es)](https://www.sehh.es/publicaciones/informes-de-posicion-de-la-sehh-ips/124110-informe-de-posicion-de-la-sehh-de-isatuximab-sarclisa-en-combinacion-con-pomalidomida-y-dexametasona-en-el-tratamiento-del-mieloma-multiple-recaido-que-ha-recibido-al-menos-dos-lineas-previas-de-tratamiento-incluyendo-lenalidomida-y-un-inhibidor-de-la-proteasoma)

1. Micromedex. Isatuximab. [Monografía en Internet]. [consultado el 1 de julio de 2020]. Disponible en: [https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#](https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true)
2. Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia. Precios públicos pruebas realizadas en el Servicio Murciano de Salud según BORM 28-febrero-2017. [Consultado 28 de octubre de 2020]. Disponible en: [http://www.ffis.es/investigacion/precios\_pruebas.php#](http://www.ffis.es/investigacion/precios_pruebas.php)
3. NICE. Isatuximab with pomalidomide and dexamethasone for treating relapsed and refractory multiple mieloma. [Consultado 5 de marzo de 2021]. Disponible en:

[Overview | Isatuximab with pomalidomide and dexamethasone for treating relapsed and refractory multiple myeloma | Guidance | NICE](https://www.nice.org.uk/guidance/ta658)

1. BOE-A-2010-8228.pdf [Internet]. [citado 23 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://boe.es/boe/dias/2010/05/24/pdfs/BOE-A-2010-8228.pdf>
2. Cid Ruzafa J, Merinopoulou E, Baggaley RF, Leighton P, Werther W, Felici D, et al. Patient population with multiple myeloma and transitions across different lines of therapy in the USA: an epidemiologic model. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2016 Aug;25(8):871-9.

**11. ANEXOS**

**APARTADO 5.2.b.A. Validez interna.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 5.2.b.1**  **Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane)**  **Evaluaciones del riesgo de sesgo**  ***Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study . Lancet 2019; 394: 2096–107.*** | | | |
| **Item** | **Descripción** | **Apoyo para la valoración,** observaciones que fundamentan la evaluación. | **Evaluación del riesgo de sesgo**  (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro) |
| **Sesgo de selección** | | | |
| Generación de la secuencia de aleatorización | *“Randomisation was done using interactive response technology...”* | Software que permite la aleatorización y asignación al azar en ensayos clínicos. Probablemente bien realizado. | **Bajo riesgo** |
| Ocultación de la asignación | *“The study site used the interactive response technology to assign treatment based on a permuted blocked randomisation scheme with a block size of four.”* | Probablemente bien realizado. | **Bajo riesgo** |
| **Sesgo de realización** | | | |
| Cegamiento de los participantes y del personal | *“We did a prospective, randomised,* ***open-label****, active controlled, multicentre, phase 3 study.”* | No tiene enmascaramiento. Si Sin embargo, la evaluación fue ciega realizada por un comité independiente. | **Bajo riesgo** |
| **Sesgo de detección** | | | |
| Cegamiento de los evaluadores | *“Treatment assignments were unmasked for study personnel and patients but masked for those analysing the results until the primary analysis.”* |  | **Bajo riesgo** |
| Cegamiento de los evaluadores del resultado | *“Response and disease progression were determined by the independent response committee using the International Myeloma Working Group response criteria…”* |  | **Bajo riesgo** |
| **Sesgo de desgaste** | | | |
| Manejo de los datos de resultado incompletos | *“Patients remaining alive at their last contact were censored at the last date known to be alive or the cutoff date, whichever was earlier.”*  *“The 1-sided nominal significance levels for the interim and final analyses of survival obtained using an O’Brien and Fleming α-spending function were 0.0008 and 0.0244 respectively.”* | . | **Bajo riesgo** |
| **Sesgo de notificación** | | | |
| Notificación selectiva de resultados |  | Se comentan los resultados relevantes. Además, aportan apéndice suplementario. | **Bajo riesgo** |
| **Otros sesgos** | | | |
|  |  |  |  |

**APARTADO 5.2.b.B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **5.2.b.2 Tabla 3**  **CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO** | | |
|  | **SI /NO** | **JUSTIFICAR** |
| **¿Considera adecuado el comparador?** ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio? | SI | El comparador es una de las opciones terapéuticas consideradas en la práctica habitual para el tratamiento del MM en recaída y refractarios. En este caso, sería una opción de tratamiento muy posible. |
| **¿Son importantes clínicamente los resultados?** | SI | A pesar de que el análisis de SG es aún inmaduro, se ha obtenido una importante mejora en la SLP en un tipo de paciente con expectativas de vida más bajas. |
| **¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?** | SI | A pesar de que en este tipo de estudios se prefiere el uso de SG como variable principal, utilizar SLP como variable intermedia es factible dada las características de los pacientes incluidos, en los cuales el objetivo del tratamiento es paliativo. |
| **¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?** | PARCIAL | Incluir pacientes con una función renal adecuada no se asemeja a la realidad dada la evolución de la propia enfermedad. Es muy frecuente que el paciente con MM presente deterioro de la función renal, más si cabe en recaída a varias líneas de tratamiento. También es limitante excluir pacientes que presenten toxicidad a tratamientos anteriores. |
| **¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?** | SI | Sí, aunque habría que tener en cuenta las nuevas alternativas ya disponibles. |
| **Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio** | SI | A pesar de contar con un comité independiente que fue ciego a la hora de evaluar los resultados, el hecho de tener un diseño abierto resta validez a la variable principal del estudio SLP. |

**Formulario de declaración de conflictos de intereses**

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

**– Nombre y apellidos:** Angela M Villalba Moreno

**– Institución en la que trabaja:** Hospital Universitario Virgen del Rocio

**– Institución que le vincula al informe:** Sociedad Andaluza de Farmacia Hospitalaria

Participación en el informe de evaluación como:

**1-Autor/a**

2-Tutor/a

3-Revisor/a externo/a

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales (**En caso afirmativo especificar**): 🞐SI X NO**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Actividad | Institución | Fecha |
| Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento…) |  |  |  |
| Honorarios como ponente (conferencias, cursos…) |  |  |  |
| Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones…) |  |  |  |
| Financiación por participar en una investigación |  |  |  |
| Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías |  |  |  |
| Accionista o con intereses comerciales en una compañía |  |  |  |
| Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada…), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe |  |  |  |
| Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía |  |  |  |
|  | | | |

**B- Intereses no personales (**En caso afirmativo especificar**): 🞐SI X NO**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | |  | Actividad | Institución | Fecha | | Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio |  |  |  | | Dotación significativa de material a la unidad o servicio |  |  |  | | Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio |  |  |  | | Ayuda económica para la financiación de una investigación |  |  |  | | Financiación de programas educativos o cursos para la unidad |  |  |  | |

**C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)**

**FECHA FIRMA**

**Formulario de declaración de conflictos de intereses**

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

**– Nombre y apellidos:** Olalla Montero Pérez

**– Institución en la que trabaja:** Hospital Juan Ramón Jiménez

**– Institución que le vincula al informe:** Sociedad Andaluza de Farmacia Hospitalaria

Participación en el informe de evaluación como:

**1-Autor/a**

2-Tutor/a

3-Revisor/a externo/a

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales (**En caso afirmativo especificar**): 🞐SI X NO**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Actividad | Institución | Fecha |
| Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento…) |  |  |  |
| Honorarios como ponente (conferencias, cursos…) |  |  |  |
| Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones…) |  |  |  |
| Financiación por participar en una investigación |  |  |  |
| Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías |  |  |  |
| Accionista o con intereses comerciales en una compañía |  |  |  |
| Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada…), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe |  |  |  |
| Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía |  |  |  |
|  | | | |

**B- Intereses no personales (**En caso afirmativo especificar**): 🞐SI X NO**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | |  | Actividad | Institución | Fecha | | Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio |  |  |  | | Dotación significativa de material a la unidad o servicio |  |  |  | | Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio |  |  |  | | Ayuda económica para la financiación de una investigación |  |  |  | | Financiación de programas educativos o cursos para la unidad |  |  |  | |

**C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)**

**FECHA FIRM****A**

**FORMULARIO PARA RESPUESTA A LAS ALEGACIONES**

**TUTOR: Ángela Villalba Moreno**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Alegaciones al borrador público de: MEDICAMENTO en INDICACIÓN** | | |
| **Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.** | **Texto de la alegación** | **Respuesta** |
| SANOFI | Alegación 1: Actualización de Evaluaciones previas por organismos independentes: Informe de posicionamiento de la SEHH (Apartado 5.4.2) | Se añade en el apartado 5.4.2 la conclusión del informe |
| SANOFI | Alegación 2: Resaltar la relevancia de las características de los pacientes incluidos en el ensayo clínico ICARIA. (Punto B, Apartado 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados | No se especifica qué característica considera que haya que resaltar. El apartado incide sobre todo en las incertidumbres que se pueden generar con algunas de las características. |
| SANOFI | Alegación 3: Desacuerdo con la Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otras alternativas ( Apartado 7.1 Coste tratamiento. Coste incremental) | Todas las alegaciones han sido tenidas en cuenta, algunas han sido corregidas y otras no eran correctas. |
| SANOFI | Errores tipográficos | Corregidos |
| Juan Zayas Buesa (HEMAR Manager de JANNSEN) | Alegación 1: 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias. | En este apartado se incluye tanto las evidencias como el abordaje que se realiza según diferentes GPC, sean de Estados Unidos o de Europa, para finalmente desarrollar uno a uno los fármacos y combinaciones de fármacos que tenemos disponibles en España. Se actualiza la información incluyendo las dos guías nacionales recientemente publicadas. |
| Juan Zayas Buesa (HEMAR Manager de JANNSEN) | Alegación 2: 7.1 Coste de tratamiento. Coste incremental. | Corregido |
| Juan Zayas Buesa (HEMAR Manager de JANNSEN) | Puntualización 1: 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias y 3.3 Características comparadas con otras alternativas similares. | Corregido |
| Juan Zayas Buesa (HEMAR Manager de JANNSEN) | Puntualización 1: 6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos y 9.1. Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas | Corregido |
| Juan Zayas Buesa (HEMAR Manager de JANNSEN) | FE de ERRATAS | Corregido |
| Antonio Ruiz Boza (BMS) | Alegación nº 1: Definición de la población del estudio ICARIA (IsaPd vs Pd)  “considerar incluir y tener en cuenta en la redacción del documento y en todas las comparaciones indirectas, las características de la población incluida en el estudio ICARIA para el tratamiento con IsaPd (isatuximab en combinación con pomalidomida y dexametasona) como: “una población clínicamente relevante y representativa de la práctica clínica habitual, que incluye un 100% de pacientes previamente expuestos a lenalidomida y a inhibidores del proteasoma y en su mayoría, refractaria a ambas familias terapéuticas.” | La población incluida en el estudio son pacientes con MM resistente o recidivante, que han recibido al menos 2 tratamientos previos, incluyendo lenalidomina y un IP, y han demostrado progresión de la enfermedad tras el último tratamiento. Es muy relevante el estudio de esta población, puesto que se encuentran muy reducidas sus opciones terapéuticas y es, obviamente, representativa de la práctica real. Sin embargo, es una población con enfermedad avanzada, y con varios ciclos de tratamiento previos, con sus posibles toxicidades, por tanto, es difícil que estos pacientes presenten una adecuada función renal, hepática y hematológica y ningún tipo de toxicidad (mayor de grado 1) debido a la quimioterapia recibida previamente. Por todo ello, se sigue manteniendo que existe una limitación en los criterios de inclusión, y que la población seleccionada para el estudio no representará en su gran mayoría a los pacientes que nos encontremos en la práctica clínica diaria en esta situación. |
| Antonio Ruiz Boza (BMS) | Alegación nº 2: Indicaciones Aprobadas para Pomalidomida y Elotuzumab | Incluidas las indicaciones que faltaban. |
| Antonio Ruiz Boza (BMS) | Alegación nº 3: Definición/transcripción de la indicación clínica aprobada en ficha técnica de isatuximab en combinación con pomalidomida y dexametasona y su brazo comparador pomalidomida con dexametasona | Corregido. |
|  |  |  |

NOTA. Las alegaciones pueden servir para corregir o no el borrador, o para realizar aclaraciones en el mismo que faciliten la comprensión del ítem que se trate. En cualquier caso, en el cuadro de respuesta, el tutor tratará de dar una explicación justificada de por qué se modifican o mantienen los puntos sobre los que versa la propuesta. Para facilitar su análisis, algunas propuestas se pueden separar en varios cuadros. En los cuadros, respetar el tipo de letra Arial Narrow 8.