
Informe de Posición de la SEHH

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

Introducción

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células plasmáticas que representa alrededor del 1% del total de neoplasias y el 10% de las neoplasias hematológicas. Tiene una incidencia aproximada de 4-5 nuevos casos/100.000 habitantes/año y presenta una incidencia máxima entre los 70 y 75 años de edad ^[1]. Un 35% de los afectados tiene menos de 65 años.

El tratamiento del MM se basa en combinaciones de agentes activos capaces de inducir una respuesta de calidad en la mayor proporción posible de pacientes, típicamente, combinaciones de inhibidores del proteasoma con inmunomoduladores y corticoides y/o alquilantes y, más recientemente, anticuerpos monoclonales ^[2,3]. El tratamiento de primera línea incluye un número limitado de ciclos con una combinación de fármacos de las características descritas, denominado tratamiento de inducción.

En los pacientes con un estado general adecuado, la inducción se sigue con una intensificación con altas dosis de melfalán y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, con el objetivo de mejorar la calidad de la respuesta obtenida ^[4]. Tras el tratamiento de inducción, seguido o no de intensificación, los pacientes en respuesta se benefician de un tratamiento continuado de mantenimiento con algún fármaco activo que sea factible administrar de forma prolongada, el más habitual y el único con indicación en el país como mantenimiento post-trasplante es lenalidomida ^[5].

De forma similar a la primera línea, la recaída debe manejarse con un tratamiento combinado, en principio mantenido hasta progresión, si no provoca toxicidad difícil de manejar. Aunque es posible obtener algún tipo de respuesta con combinaciones o dosis distintas de los mismos fármacos a los que el paciente ya se ha demostrado refractario, la evidencia apoya el uso preferente de combinaciones con fármacos a los que el paciente no haya sido expuesto o, al menos, a los que no haya demostrado refractariedad. Existen diversas combinaciones aprobadas en Europa para pacientes tratados con una a tres líneas previas, pacientes no refractarios a bortezomib o a lenalidomida ^[6-10] que se pueden

emplear en tercera línea. Sin embargo, cuando bortezomib o lenalidomida no se han agotado en el tratamiento de primera línea, suelen formar parte de la combinación empleada en la primera recidiva y, en consecuencia, la tercera línea de tratamiento requiere, en la mayor parte de casos, fármacos y combinaciones que no incluyan ni bortezomib ni lenalidomida.

Las opciones actualmente disponibles en pacientes con, al menos, dos líneas previas de tratamiento, ya expuestos o refractarios a inhibidores de proteasoma y a lenalidomida, son pomalidomida y dexametasona ^[11], en base a un ensayo fase III, y daratumumab en base a un ensayo fase II ^[12]. Un estudio previo en una población similar no demostró superioridad de carfilzomib en monoterapia sobre tratamiento de soporte o ciclofosfamida y dexametasona o prednisona ^[13]. Adicionalmente, belantamab mafodotina ^[14] y selinexor ^[15], han sido evaluados y disponen de programas de uso en pacientes al menos triple refractarios (a lenalidomida, inhibidor del proteasoma y anticuerpo anti-CD38) en base a resultados en población triple refractaria en ensayos no aleatorizados. Los resultados globales de estos ensayos se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Ensayos clínicos en MM recidivante o refractario y al menos dos líneas previas de tratamiento

Características de los pacientes: al menos tres líneas previas (dos en NIMBUS), expuestos a bortezomib y lenalidomida, refractarios a la última línea de tratamiento.

ENSAYO	NIMBUS	SIRIUS	FOCUS	DREAMM2	Selinexor
	San Miguel, et al. [11] N=455 N=302 Pd	Usmani, et al. [12] N=106	Hajek, et al. [13] N=315 N=157 K	Lonial, et al. [14] N=196	Chari, et al. [15] N=123
Fase	III	II	III	II	II
Líneas previas, mediana (rango)	5 (2-14)	5 (2-14)	5 (3-15)	7 (3-21)	7 (3-18)
Refractariedad (%)					
Lenalidomida	95	88	66	100	100
Bortezomib	79	90	73	100	100
Respuesta al tratamiento (%)					
Global	31	31	19	34	26
Completa	1	0	-	4	2

Mediana de tiempo a progresión					
Meses IC95% HR	3.8 3.4-4.6 0.41[0.3-0.5]*	3.7 2.4-4.6 -	3.7 2.8-4.2 1.09[0.8-1.4] ^{NS}	3.4 2.0-4.3 -	3.7 3.0-5.3 -
Mediana de supervivencia global					
Meses IC95% HR	11.9 10.4-15.5 0.53 [0.4-0.7]*	64.8% 12m. 13.7-NA -	10.2 7.7-12 0.97 [0.8-1.2] ^{NS}	14 10-NA -	8.6 6.2-11.3 -

Los datos de la tabla en los ensayos NIMBUS y FOCUS son los referidos a la rama control.

* Diferencia estadísticamente significativa respecto a control. NS: no estadísticamente significativo.

Isatuximab (Sarclisa®)

La Agencia Europea del Medicamento (EMA por sus siglas inglesas) emitió una opinión positiva para la combinación de isatuximab (Sarclisa®) con pomalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con MM recaído o refractario que hayan recibido al menos dos líneas previas de tratamiento, incluyendo lenalidomida y un inhibidor del proteasoma y que hayan demostrado progresión a la última línea de tratamiento (EMA/CHMP/ 105780/2020, 26 de Marzo 2020).

La presentación de isatuximab (Sarclisa®) es en viales de 5 ml y 25 ml de solución concentrada a 20 mg/ml para infusión. La dosis recomendada de isatuximab es de 10 mg/kg, administrada en forma de perfusión intravenosa cada 7 días durante el primer ciclo de 28 días y, posteriormente, cada 15 días. Las dosis recomendadas de pomalidomida y dexametasona son las mismas aprobadas cuando se administran sin isatuximab, pomalidomida 4 mg/día vía oral 21 días de cada ciclo de 28 días y dexametasona 40 mg (20 mg para pacientes de más de 75 años) los días 1,8,15 y 22 de cada ciclo.

Farmacología

La proteína CD38 es una glicoproteína transmembrana tipo II implicada en diversos procesos biológicos, incluyendo la migración, transducción de señales y la adhesión celular ^[16]. En condiciones normales, la expresión de CD38 en células mieloides y linfoides es escasa. Por el contrario, se expresa abundantemente en células plasmáticas normales y células patológicas de MM, lo que convierte a CD38 en una buena diana para el tratamiento inmunoterápico ^[17]. Isatuximab es un anticuerpo monoclonal IgG kappa dirigido contra CD38, que se une de forma específica a un epítipo de CD38 dispuesto frente al dominio catalítico, modificando la conformación de la proteína. El epítipo de unión de isatuximab y los cambios conformacionales ocasionados son distintos a los de daratumumab, el otro anticuerpo anti-CD38 actualmente disponible. La unión de isatuximab al CD38 expresado en las células mielomatosas desencadena la apoptosis de la célula por distintos mecanismos directos e indirectos bien descritos ^[18].

Datos previos de eficacia

La dosis máxima tolerada de isatuximab en monoterapia se exploró en el contexto de pacientes con MM recidivante y refractario en un ensayo fase I/II (ClinicalTrials.gov, NCT01084252) ^[19]. El efecto adverso más frecuente fue la reacción infusional, que ocurrió en el 51% de pacientes y no se alcanzó una dosis máxima tolerada, por lo que se estableció una dosis de 10 mg/kg como adecuada para los estudios de expansión. El estudio fase 2 siguiente ^[20,21], exploró dosis de 3 mg/kg cada dos semanas, 10 mg/kg cada dos semanas y posteriormente cada 4 semanas a partir del tercer ciclo, 10 mg/kg cada dos semanas y 20 mg/kg semanales durante el primer ciclo y, posteriormente, cada dos semanas.

En el estudio participaron pacientes muy tratados, que habían recibido una mediana de 5 líneas previas (rango 2–14), una proporción significativa de los cuales presentaba refractariedad a lenalidomida, pomalidomida, bortezomib o carfilzomib. Se registró una tasa del 49% de reacciones infusionales grado 1 y 2 (94% durante la primera infusión), una tasa aceptable de otros efectos adversos y unas respuestas globales del 9%, 20%, 29% y 24%, respectivamente, para las pautas de administración previamente descritas. La dosis de 20 mg/kg semanal (primer ciclo) seguida de bisemanal, posteriormente, fue la elegida para la etapa posterior del ensayo, comparando la monoterapia con isatuximab con isatuximab más dexametasona ^[21]. La adición de dexametasona aumentó la tasa de respuestas globales del 26% (monoterapia) al 44%.

Adicionalmente, la incorporación de dexametasona mejoró la supervivencia libre de progresión en 4,4 meses. Estudios posteriores fase I y II han evaluado isatuximab en asociación a diversos fármacos, incluyendo inhibidores del proteasoma e inmunomoduladores sin que se observara la necesidad de modificar la dosis establecida para inmunoterapia o para la combinación con dexametasona. Entre ellos, un estudio fase Ib observó un 65% de respuestas para la combinación de isatuximab con pomalidomida y dexametasona ^[22].

Ensayo pivotal

La evaluación positiva de la EMA para isatuximab en pacientes con MM recidivante y refractario se fundamenta en los resultados del ensayo ICARIA NCT02990338 ^[23]. Se trata de un ensayo internacional, aleatorizado en una proporción 1:1 y abierto, multicéntrico, de dos brazos de tratamiento, en el que se evaluó la eficacia y seguridad de isatuximab asociado a pomalidomida y dexametasona [rama experimental respecto al estándar pomalidomida y dexametasona (rama control)]. Los pacientes presentaban MM recidivado y refractario, habían recibido un mínimo de dos líneas previas de tratamiento y un máximo de 4, y los tratamientos previos incluían necesariamente lenalidomida y un inhibidor de proteasoma. No podían haber sido refractarios a un anti-CD38 ni a pomalidomida. Los pacientes asignados a la rama experimental recibieron isatuximab 10 mg/kg, pomalidomida 4 mg y dexametasona 40 mg (20 mg en mayores de 75 años) y los de la rama control pomalidomida 4 mg y dexametasona 40 mg, según pautas estándar para cada uno de los fármacos. Esto es, isatuximab intravenoso los días 1, 8, 15 y 22 del primer ciclo y los días 1 y 15 en ciclos posteriores, pomalidomida los días 1-21 de cada ciclo y dexametasona semanal los días ,8,15,22 de cada ciclo, en ciclos de 28 días. El tratamiento se mantuvo hasta progresión, toxicidad inaceptable o retirada del consentimiento. La dosis de pomalidomida y dexametasona podía reducirse por toxicidad en base a criterios predefinidos, pero no la dosis de isatuximab. El objetivo primario fue el tiempo a la progresión, que fue evaluado por un comité independiente en la población por intención de tratamiento.

Se incluyeron en el ensayo 307 pacientes, 154 en la rama isatuximab-pomalidomida-dexametasona (IPd) y 153 en la rama control (Pd). Las dos ramas de tratamiento resultaron bien balanceadas en cuanto a características basales de los pacientes. Los pacientes habían recibido una mediana de 3 líneas previas de tratamiento en ambas ramas, el 97% y 99% habían sido refractarios a la línea de tratamiento anterior, el 94% y 96% de pacientes eran refractarios a lenalidomida, el 77% y 75% a un inhibidor de proteasoma, y el 72% y 70% presentaban ambas características. En el momento de la publicación, la mediana de seguimiento era de 11.6 meses (rango intercuartil 10 a 14), la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 11.5 meses (IC95% 9-14) para IPd, frente a 6.5 meses (4-8) para Pd. La *hazard ratio* resultante fue 0.596 (IC95% 0.44-0.81; $p=0.001$). El efecto positivo en supervivencia libre de progresión se observó de forma similar en todos los subgrupos de interés, con *hazard ratio* en el rango de 0.5-0.6 en todos los subgrupos analizados.

El grupo experimental también mostró superioridad en los objetivos de eficacia secundarios, incluyendo respuestas globales (60% con IPd frente a 35% con Pd; $p<0.0001$) o muy buena respuesta parcial o superior (32% con IPd frente a 9% con Pd; $p<0.0001$). Pocos pacientes alcanzaron una respuesta completa, 7 con IPd (5%) y 2 con Pd (1%). IPd también presentó menor tiempo hasta la respuesta y mayor duración de la respuesta que Pd. En el momento de la publicación, el número de eventos era todavía insuficiente para el análisis definitivo de supervivencia global, ninguno de los dos grupos había alcanzado aún la mediana de supervivencia con una proporción de pacientes vivos a un año del 72% y 63% respectivamente para IPd y Pd. El análisis intermedio mostraba una *hazard ratio* de 0.69 (IC95% 0.46-1.02) en favor de IPd ($p=0.063$).

Seguridad

La seguridad se evaluó en todos los pacientes incluidos en el estudio que recibieron al menos una dosis de alguno de los fármacos. Los efectos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentes en la rama experimental fueron las reacciones infusionales (38%, 0 en el grupo control), infecciones de las vías respiratorias altas (28% con IPd frente a 17% con Pd) y diarrea (26% con IPd frente a 20% con Pd). Otros efectos adversos no hematológicos (astenia, fatiga, constipación) y la toxicidad hematológica observadas, fueron similares en ambos grupos y compatibles con el perfil de seguridad ya conocido de pomalidomida. Los efectos adversos de cualquier causa y desenlace fatal fueron 12 (8%) con IPd y 14 (9%) con Pd. Se produjo una muerte (<1%) por efectos adversos relacionados con el tratamiento en el grupo tratado con IPd, y 2 (1%) en el grupo tratado con Pd. Se trató de un caso de sepsis (IPd) y una neumonía y una infección urinaria (Pd).

La adición de isatuximab no se asoció con una tasa superior de discontinuaciones del tratamiento ni con una reducción significativa de la intensidad de dosis de pomalidomida o dexametasona.

Discusión

Los pacientes con MM más allá de la segunda línea y refractarios a bortezomib y/o lenalidomida tienen sus mejores opciones de tratamiento con anticuerpos anti-CD38 (daratumumab o isatuximab), asociados a inhibidores de la proteasoma o a inmunomoduladores de segunda generación (carfilzomib o pomalidomida) y dexametasona. Tres de estas combinaciones ya han comunicado resultados positivos, demostrado superioridad respecto a carfilzomib y dexametasona (carfilzomib y dexametasona con daratumumab o con isatuximab) o respecto a pomalidomida y dexametasona (pomalidomida y dexametasona con isatuximab). El estudio con daratumumab aún no ha reportado sus resultados, adicionalmente tiene resultados positivos en un ensayo fase II la combinación de pomalidomida, dexametasona y elotuzumab. En conjunto, todos estos ensayos demuestran el beneficio de la incorporación del anticuerpo monoclonal al estándar previo de pomalidomida o carfilzomib con dexametasona.

En ausencia de estudios comparativos, ninguna de estas combinaciones puede considerarse de elección sobre las demás y, por tanto, factores como la respuesta a líneas previas, el distinto perfil de toxicidad de carfilzomib y pomalidomida o la conveniencia, son la base para la elección de una de ellas. En el estudio aleatorizado evaluado, la combinación de isatuximab con pomalidomida y dexametasona aumentó la tasa de respuestas, la profundidad de la respuesta y la supervivencia libre de progresión respecto a pomalidomida y dexametasona. El estudio presenta un diseño adecuado e incluye el perfil de pacientes de interés para la combinación, por tanto, no presenta limitaciones en cuanto a su validez interna o externa. La mejora significativa en términos de eficacia se observó en todos los subgrupos de pacientes independientemente de la edad, función renal, riesgo citogenético, estadio clínico y tratamientos previos. Por otro lado, el beneficio clínico no se asoció a un perfil de seguridad más desfavorable, las únicas diferencias relevantes entre las ramas fueron las reacciones infusionales asociadas a isatuximab y, posiblemente, una incidencia superior de infecciones respiratorias.

El estudio proporciona evidencia de calidad suficiente de la superioridad de isatuximab, pomalidomida y dexametasona frente al tratamiento estándar actual aprobado con pomalidomida y dexametasona en pacientes con MM, tras la progresión a un mínimo de dos líneas previas y ya expuestos o refractarios, tanto a un inhibidor de proteasoma como a lenalidomida. La eficacia de la combinación en pacientes ya expuestos a daratumumab no queda definida puesto que los pacientes refractarios a daratumumab fueron excluidos del estudio.

Conclusión

La combinación de isatuximab, pomalidomida y dexametasona es significativamente más eficaz que pomalidomida y dexametasona en pacientes con MM con al menos dos líneas de tratamiento previo y refractarios o no candidatos a lenalidomida y bortezomib.

El perfil de toxicidad de la combinación es adecuado y se corresponde con el perfil ya conocido para pomalidomida y dexametasona y para isatuximab en monoterapia. Debe prestarse especial atención al riesgo de infección, particularmente respiratoria.

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.

Bibliografía

1. NCI (National Cancer Institute). Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). Program. SEER Stat Fact Sheets: Myeloma. [cited 18 April 2020]; available from <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>.
2. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008;111:2516–2520.
3. P Moreau , J San Miguel, P Sonneveld, et al. Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann Oncol* 2017;28(suppl_4):iv52-iv61. DOI: 10.1093/annonc/mdx096.
4. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med*. 2017;376: 1311-1320.
5. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2017;35:3279-3289.
6. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA et al. Carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015; 372: 142–152.
7. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A 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.
8. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K et al. Daratumumab, bortezomib and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016; 375:754–766.
9. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H et al. Daratumumab, lenalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016; 375:1319–1331.
10. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, et al. Pomalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone for Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With Lenalidomide (OPTIMISM): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol* 2019;20:781-794.
11. San Miguel J, Weisel K, Moreau P 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;14:1055–1066.
12. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Daratumumab Monotherapy in Patients With Treatment-Refractory Multiple Myeloma (SIRIUS): An Open-Label, Randomised, Phase 2 Trial. *Lancet* 2016;387:1551-1560.
13. Hájek R, Masszi T, Petrucci MT et al. randomized phase III study of carfilzomib vs low-dose corticosteroids with optional cyclophosphamide in relapsed and refractory multiple myeloma (FOCUS). *Leukemia* 2017;31:107-114.
14. Lonial S, Lee HC, Badros A, et al. Belantamab Mafodotin for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (DREAMM-2): A Two-Arm, Randomised, Open-Label, Phase 2 Study. *Lancet Oncol* 2020;21:207-221.
15. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, et al. Oral Selinexor–Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2019;381:727-38.
16. Malavasi F, Deaglio S, Funaro A, et al. Evolution and function of the ADP ribosyl cyclase/CD38 gene family in physiology and pathology. *Physiol. Rev.* 2008; 88: 841–886.
17. Van de Donk, N.W.; Usmani, S.Z. CD38 antibodies in multiple myeloma: Mechanisms of action and modes of resistance. *Front. Immunol.* 2018; 9:2134.
18. Martin TG, Corzo K, Chiron M, et al. Therapeutic Opportunities with Pharmacological Inhibition of CD38 with Isatuximab. *Cells* 2019;8:1522.
19. Martin T, Strickland S, Glenn M, et al. Phase I trial of isatuximab monotherapy in the treatment of refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2019; 9:41.
20. Mikhael J, Richter J, Vij R, et al. A Dose-Finding Phase 2 Study of Single Agent Isatuximab (anti-CD38 mAb) in relapsed/refractory Multiple Myeloma. *Leukemia* 2020 May 14. DOI: 10.1038/s41375-020-0857-2. Online ahead of print.

-
21. Dimopoulos MA, Bringhen S, Anttila P, et al. Results from a phase II study of isatuximab as a single agent and in combination with dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2018; 132, 155 (Abstract).
 22. Mikhael J, Richardson PG, Usmani SZ, et al. A phase Ib study of isatuximab plus pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2019; 134: 123-133.
 23. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, 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: 2096-2107.