

INFORMES DE EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS

**GRUPO HOSPITALARIO DE
EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS DE
ANDALUCÍA**

2018

SAFH

Presidenta

Esperanza Quintero Pichardo

Vicepresidente

Pablo Villanueva Jiménez

Tesorero

Salvador Grutzmancher Sainz

Secretario

Pedro Acosta Robles

Responsable página web:

GFTHA-SAS: Jorge Díaz Navarro

GHEMA

Emilio J. Alegre del Rey

Javier Bautista Paloma

Manuel J. Cárdenas Aranzana

María Espinosa Bosch

María José Gimeno Jordá

Francisco Sierra García

Jesús Francisco Sierra Sánchez

Coordina: Silvia Fénix Caballero

INFORMES DE EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS 2018

Libro de capítulos

Edita: Sociedad Andaluza de Farmacia Hospitalaria (SAFH)

Editor de contenido y diseño: Silvia Fénix Caballero

ISBN: 978-84-09-05916-4

Fecha: 26/10/2018

Depósito legal: H 282-2018

El Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA) surge del acuerdo entre el Servicio Andaluz de Salud (SAS) y la Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de Hospitales y Centros Sociosanitarios (SAFH), con el objetivo de actualizar y mantener la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales (GFTH) del Sistema Sanitario Público de Andalucía.

Son numerosos los socios de la SAFH, con experiencia en evaluación de nuevos fármacos, que, bajo la supervisión de un coordinador, participan de forma activa en las actividades del GHEMA. Estas actividades se resumen en dos: evaluación de nuevos fármacos y mantenimiento y actualización de la GFTH.

Además de las figuras del evaluador y coordinador, el GHEMA cuenta con un grupo técnico asesor formado por farmacéuticos experimentados en evaluación de fármacos y representantes de la Junta de Gobierno de la SAFH.

Durante los últimos años, el GHEMA, gracias al trabajo de calidad desarrollado, se ha posicionado como uno de los grupos referentes en la evaluación de nuevos medicamentos a nivel nacional. Tanto es así, que en la nueva etapa que se ha abierto en relación a la ordenación de la selección de medicamentos en España, la SAFH y su GHEMA colaboran de forma activa en la elaboración de Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT) para la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Trabajo este último, en estrecha colaboración con la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y bajo la supervisión del Grupo de Posicionamiento Andaluz.

El presente libro agrupa los trabajos de evaluación realizados por el GHEMA y publicados durante el año 2018.

ÍNDICE DE CAPÍTULOS

- 1. ATEZOLIZUMAB en cáncer de pulmón no microcítico avanzado o metastático tras quimioterapia previa**
Lorenzo Villalobos Torres, María Espinosa Bosch, Juan Carlos Del Río Valencia
- 2. DARATUMUMAB en combinación con lenalidomida-dexametasona en Mieloma Múltiple en pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo**
M^a Beatriz Contreras Rey, M^a José Gimeno Jordá, Emilio J. Alegre del Rey
- 3. DIMETILFUMARATO en psoriasis en placas moderada a grave**
Cristina Palomo Palomo, Esmeralda Ríos Sánchez y Silvia Fénix Caballero
- 4. DUPILUMAB en el tratamiento de dermatitis atópica de moderada a severa en adultos candidatos a tratamiento sistémico**
Andrés Sánchez Ruiz, M^a Dolores Cantudo Cuenca, Emilio J. Alegre del Rey
- 5. ECULIZUMAB en miastenia gravis refractaria y generalizada con anticuerpos anti-AchR**
Mercedes Manzano García, Yolanda Borrego Izquierdo
- 6. IXAZOMIB en combinación con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento del mieloma múltiple en recaída o refractario**
Rocío Gavira Moreno, Jesús Francisco Sierra Sánchez.
- 7. NIVOLUMAB en cáncer de cabeza y cuello de células escamosas en enfermedad recurrente y/o metastásica**
Diego Yáñez Feria, M^a Dolores Alvarado Fernández, Emilio J. Alegre del Rey
- 8. PEMBROLIZUMAB en cáncer de pulmón no microcítico en primera línea**
Inmaculada Reyes Torres, Pablo Montejano Hervás, Manuel J. Cárdenas Aranzana
- 9. TOFACITINIB y otras terapias biológicas en artritis reumatoide**
Manuel Cameán Castillo, Miguel Vázquez Real, Silvia Fénix Caballero
- 10. VENETOCLAX en Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)**
Miguel Vázquez Real, Juan Carlos García de Paredes Esteban

ISBN: 978-84-09-05916-4

Fecha: 26/10/2018

1. ATEZOLIZUMAB en cáncer de pulmón no microcítico avanzado o metastático tras quimioterapia previa

AUTORES:

Lorenzo Villalobos Torres
María Espinosa Bosch
Juan Carlos Del Río Valencia

**INFORMES DE EVALUACIÓN DE
MEDICAMENTOS**

2018

**Grupo Hospitalario de Evaluación de
Medicamentos de Andalucía**

ATEZOLIZUMAB

en cáncer de pulmón no microcítico avanzado o metastásico tras quimioterapia previa

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Junio 2018

ISBN: 978-84-09-05916-4
Depósito legal: H-282-2018

Tabla de contenido

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	3
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud	3
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias	6
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares	9
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.	11
4.1 Mecanismo de acción.	11
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.	11
4.3 Posología, forma de preparación y administración.	12
4.4 Utilización en poblaciones especiales.	12
4.5 Farmacocinética.	13
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.	13
5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada	13
5.1.b Variables utilizadas en los ensayos	14
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos	15
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados	22
A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:	22
B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital	23
C. Relevancia clínica de los resultados	25
C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.	25
C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.	26
C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)	26
5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas	26
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones	27
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas	27
5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)	27
5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas	27
5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia	27
5.4 Evaluación de fuentes secundarias	27
5.4.1 Guías de Práctica clínica	27
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes	27
5.4.3 Opiniones de expertos	28
5.4.4 Otras fuentes.	28

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.	28
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica	28
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos	28
6.2 Ensayos Clínicos comparativos.	31
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad	31
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales	31
7. AREA ECONÓMICA	33
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental	33
7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados	34
7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios	34
7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital	36
7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.	36
7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal	36
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.	37
8.1 Descripción de la conveniencia	37
8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento	37
9. AREA DE CONCLUSIONES.	37
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas	37
9.2 Decisión	41
9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)	42
10. BIBLIOGRAFÍA	43

Glosario:

CPNM: Cáncer de pulmón no microcítico

RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performance status

EGFR: Epidermic grown factor receptor

ALK: Anaplastic lymphoma kinase

B-RAF V600E: Rapidly accelerated fibrosarcoma type B. (Mutation V600 E)

PDL-1: Programmed death ligand-1

ROS1: Claudin protein number 3

SLP: Supervivencia libre de progresión

UC: Carcinoma urotelial de vejiga

SG: Supervivencia global

HR: Hazard Ratio

NCI-CTCA: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event Version 4.0

EA: Efecto adverso

CT: Célula tumoral

CI: Células inmunológicas infiltrantes de tumor

Revisado por el Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA).

Citar este informe como: Villalobos Torres L, Espinosa Bosch M, Del Río Valencia, JC. ATEZOLIZUMAB en cáncer de pulmón no microcítico avanzado o metastático tras quimioterapia previa. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Junio 2018.

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⁾y Guía EE e IP ⁽²⁾.

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Atezolizumab.

Indicación clínica: en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales positivas de ALK deben haber sido tratados también con terapia dirigida antes de ser tratados con atezolizumab

Autores¹ / Revisores²:

¹ Villalobos Torres, Lorenzo. Servicio de Farmacia. Hospital Regional de Málaga.

² Espinosa Bosch, María. Servicio de Farmacia. Hospital Regional de Málaga

¹ Del Río Valencia, Juan Carlos. Servicio de Farmacia. Hospital Regional de Málaga

Tipo de informe: Original

Declaración de conflicto de intereses de los autores: Ver declaración en anexo al final del informe. No existe conflicto de intereses.

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.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

3.1 Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico: Atezolizumab

Nombre comercial: Tecentriq®

Laboratorio: Roche.

Grupo terapéutico. Denominación: Otros agentes antineoplásicos. Anticuerpos monoclonales

Código ATC: L01XC32

Vía de administración: Intravenosa

Tipo de dispensación: (H)

Información de registro: Autorizado por EMA y FDA

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVP + IVA (1)	Coste por unidad PVL + IVA (2)
Vial 1200mg / 20 mL	1	719470	No procede	4668.75€ (PVL notificado+4%)

(1) Apartado para cumplimentar sólo en medicamentos con posible impacto en el área de atención primaria.

(2) Indicar el precio financiado para el SNS

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Descripción del problema de salud

Definición	El cáncer de pulmón es una enfermedad compleja en la que se produce una proliferación progresiva, acelerada y sin límite de células tumorales, en cualquier punto del árbol bronquial. Según las características anatomopatológicas de estas células se distinguen dos histologías principales, el de células pequeñas (10%-15%) y el de células
------------	---

	<p>no pequeñas o CPNM (80%-85%), siendo este último el originado por la proliferación de células epiteliales, y para el que está indicado el fármaco evaluado.⁽³⁾</p> <p>A su vez, el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), abarca más de 20 subgrupos histológicos distintos, subagrupados en adenocarcinomas (40%), escamosos o epidermoides (25%-30%), y carcinomas indiferenciados de células grandes (10%-15%)⁽⁴⁾⁽⁵⁾</p>																								
<p>Principales manifestaciones clínicas</p>	<p>Muy inespecíficas. Generalmente se manifiesta cuando el tumor ha crecido lo suficiente como para oprimir estructuras cercanas o ha migrado a otros órganos (el CPNM, suele hacerlo al otro pulmón, hígado, hueso, riñón o cerebro). En el caso del CPNM, el cáncer llega a impedir el correcto funcionamiento del flujo aéreo en los pulmones (atelectasia pulmonar). Los síntomas más comunes son: cansancio, pérdida de apetito, tos seca o con flema, tos con sangre en el esputo (hemoptisis), dificultad para respirar (disnea), ronquera y dolor torácico.⁽³⁾</p>																								
<p>Incidencia y prevalencia</p>	<p>El cáncer de pulmón ha sido y es el cáncer más común durante décadas a nivel mundial. Se estima una incidencia de 1,82 millones de casos nuevos en 2012, el 58% en países no desarrollados, con una prevalencia a 5 años de 1,89 millones.⁽⁶⁾</p> <p>En España en 2012 (últimos datos disponibles GLOBOCAN), se documentaron en total 26.715 nuevos casos, de los cuales sólo el 18,47% fueron en mujeres. La tasa cruda de incidencia fue de 57,1/100.000 habitantes (94,2 en hombres, 20,9 en mujeres), siendo de 30,3/100.000 la tasa estandarizada por edad.⁽⁶⁾</p> <p>Esto supone que el cáncer de pulmón supone el 12,39% del total nuevos casos de cáncer en España (4ª causa), siendo el 5,67% en mujeres (3ª causa), y el 16,94% en hombres (2ª Causa).⁽⁶⁾</p> <p>Recientes estimaciones de la incidencia con registros locales (REDECAN), parecen indicar un aumento en la incidencia, especialmente en mujeres, con 27.859 nuevos casos en 2014 y 28.347 nuevos casos en 2015; lo cual implica aumentos en las tasas crudas de incidencia de hasta 98,4/100.000 y 25,1/100.000 en mujeres.^{(7), (8)}</p> <p>En cuanto a la carga de prevalencia estimada (5 años), se estiman 28.148 casos (76,3% hombres y 23,68% mujeres), suponiendo un 4,8% del total de enfermos por cáncer en nuestro país (7% y 2,1%; respectivamente), y con una prevalencia de 71/100.000 personas (117,1/100.000 y 26,6/100.000 respectivamente).⁽⁶⁾</p>																								
<p>Evolución / Pronóstico</p>	<p>El pronóstico está íntimamente ligado al estadiaje de la enfermedad en el momento del diagnóstico, y se considera potencialmente curable en los estadios iniciales, con las siguientes tasas de supervivencia asociadas:</p> <p>Supervivencia estimada a 5 años según estadio clínico (TNMc) y patológico (TNMp)⁽⁹⁾</p> <table border="1" data-bbox="475 1697 1125 1960"> <thead> <tr> <th>Estadio</th> <th>TNMc</th> <th>TNMP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IA</td> <td>61%</td> <td>67%</td> </tr> <tr> <td>IB</td> <td>38%</td> <td>57%</td> </tr> <tr> <td>IIA</td> <td>34%</td> <td>55%</td> </tr> <tr> <td>IIB T2N1M0 T3N0M0</td> <td>24% 22%</td> <td>39% 38%</td> </tr> <tr> <td>IIIA T3N1M0 T1-3N2M0</td> <td>9% 13%</td> <td>25% 23%</td> </tr> <tr> <td>IIIB T4N0M0 T1-3N3M0</td> <td>7% 3%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>1%</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Estadio	TNMc	TNMP	IA	61%	67%	IB	38%	57%	IIA	34%	55%	IIB T2N1M0 T3N0M0	24% 22%	39% 38%	IIIA T3N1M0 T1-3N2M0	9% 13%	25% 23%	IIIB T4N0M0 T1-3N3M0	7% 3%		IV	1%	
Estadio	TNMc	TNMP																							
IA	61%	67%																							
IB	38%	57%																							
IIA	34%	55%																							
IIB T2N1M0 T3N0M0	24% 22%	39% 38%																							
IIIA T3N1M0 T1-3N2M0	9% 13%	25% 23%																							
IIIB T4N0M0 T1-3N3M0	7% 3%																								
IV	1%																								

	<p>Aproximadamente el 70% de los cánceres de pulmón que se diagnostican, suelen hacerlo en estadios avanzados (de manera local o metastásica), lo que suele empeorar considerablemente el pronóstico.⁽⁹⁾</p> <p>Según el registro europeo de supervivencia del cáncer, en nuestro país, la supervivencia a 2 años ronda el 30%-40%, y a 5 años ronda el 10%.⁽¹⁰⁾</p> <p>El cáncer de pulmón supone en nuestro país unas 18.000 muertes anuales (aproximadamente el 27% de las muertes por cáncer), siendo la primera causa de muerte por cáncer en varones (26,2% sobre el total) y la tercera en mujeres (9,8%).^{(6), (11)}</p>
<p>Grados de gravedad / Estadaje</p>	<p>Habitualmente, se utiliza la clasificación TNM, que evalúa el crecimiento y penetración del tumor en tres ámbitos, correspondiendo el valor de T a la extensión del tumor primario, N a la afectación de ganglios linfáticos próximos, y M a la presencia o ausencia de metástasis distantes.</p> <p>Las guías de práctica clínica subrayan la importancia del establecimiento del tipo histológico, dianas moleculares de la neoplasia y performance status (ECOG) del paciente, para el establecimiento del pronóstico y tratamiento.</p>
<p>Carga de la enfermedad ⁽¹²⁾</p>	<p>El cáncer de pulmón constituye un problema de salud de enorme magnitud, determinada por su elevada incidencia, morbi-mortalidad y, en consecuencia, por la carga sanitaria y social que ello comporta.</p> <p>Además, el CPNM presenta un elevado impacto en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de los pacientes y de sus familiares o cuidadores.</p> <p>Aproximadamente el 50% de pacientes con enfermedad maligna experimenta algún tipo de trastorno psicológico y puesto que el factor psicológico es una de las dimensiones esenciales de la calidad de vida tanto del paciente como de su familia, el control de éste será una parte fundamental del tratamiento.</p> <p>Diversos autores han cuantificado los valores de utilidad en pacientes con CPNM con diferentes cuestionarios genéricos de CVRS llegando a las siguientes conclusiones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herder et al. (Herder 2011)⁽¹³⁾ constataron que la puntuación media de utilidad de los pacientes y con CPNM avanzado y progresivo es inferior a la de los de pacientes con CPNM avanzado y estable (0,58 frente a 0,70) según el instrumento genérico de calidad de vida EQ-5D, lo que indica una peor CVRS. • En el estudio de Chouaid et al. (Chouaid 2012)⁽¹⁴⁾ se observó que la utilidad en pacientes con CPNM disminuye a medida que aumenta el número de líneas de tratamiento, según la EQ-5D Escala Visual Analógica (EVA). En pacientes con enfermedad progresiva, la puntuación EVA es diez puntos inferior a la de pacientes con enfermedad estable. • Trippoli et al. (Trippoli 2001)⁽¹⁵⁾ describieron que las puntuaciones de los 8 dominios del cuestionario de calidad de vida SF-36 son entre un 8% y un 73% inferiores en los pacientes con CPNM comparados con la población sana. Según los mismos autores, la presencia de metástasis es el factor que más afecta a la utilidad de los pacientes con CPNM. <p>El coste directo por paciente con CPNM avanzado o metastásico depende del número de líneas de tratamiento recibidas. Se ha estimado que el coste medio del tratamiento farmacológico (€ del año 2012) en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico es de 36.656€ (Herder 2011)¹³⁾. En España, el coste estimado desde el inicio del tratamiento hasta el fallecimiento de los pacientes oscila entre los 11.301€ y 32.754€, dependiendo del número de líneas de tratamiento recibidas (€ del año 2009) (Isla, 2011)⁽¹⁶⁾.</p>

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

El tratamiento del CPNM va a depender en gran medida del estadiaje de la enfermedad una vez diagnosticada, así como de las características histológicas del tumor, y del estado general del paciente y la intención terapéutica.

Generalmente, los estadios I, II y III son tratados mediante cirugía o radioterapia, o una combinación de ambas (en función de su localización), con un enfoque generalmente curativo. En estos casos, también puede estar indicada la administración de terapia endovenosa neoadyuvante o de inducción.

En el caso del CPNM en estadio IV, el enfoque suele ser paliativo, ya que está más centrado en aumentar la supervivencia y calidad de vida del paciente, reduciendo al mínimo los posibles efectos secundarios producidos por el tratamiento, que en algunos casos, dado el Performance Status del paciente, desaconsejan directamente el tratamiento sistémico.

La terapia sistémica está indicada en los casos donde se diagnostica el CPNM en estadio localmente avanzado o metastásico, o bien han progresado a tratamiento en estadios anteriores, siempre que el estado general del paciente lo permita.

Alrededor del 70% de los CPNM son diagnosticados en estadios localmente avanzados o en fase metastásica, por lo que es en esta mayoría de casos donde se intenta buscar alternativas al tratamiento sintomático, ya que con el mejor tratamiento de soporte la supervivencia global ronda los 4-5 meses.⁽⁹⁾

En todos los casos, el tratamiento sistémico va acompañado del consejo de abandono del hábito tabáquico, así como del tratamiento sintomático en contexto de paciente paliativo.⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾

Tratamientos en primera línea:^{(17), (18), (19)}

Las guías actuales de tratamiento recomiendan la realización de test moleculares para EGFR (Erlotinib, Afatinib o gefitinib), ALK (Alectinib, Crizotinib, Ceritinib), ROS-1 (Crizotinib) y BRAF V600E (Dabrafenib+Trametinib), para priorizar las terapias dirigidas. En el caso de ser negativos, la expresión de >50% en PDL-1 prioriza el tratamiento con Pembrolizumab.

Estas terapias dirigidas sólo van a estar indicadas en un porcentaje pequeño del total de pacientes, con lo que los tratamientos de referencia en el CPNM continúan siendo combinaciones con agentes derivados del platino (cisplatino cuando sea posible, y carboplatino) durante 4-6 ciclos, con tasas de respuesta entre el 25% y 35%, tiempo hasta progresión de 4-6 meses, mediana de supervivencia de 8-10 meses, y una tasa de supervivencia al año del 30%-40%, y del 10%-15% a 2 años.

Dada la toxicidad de estos tratamientos, sólo están indicados en ECOG performance status entre 0 y 2, estando limitados incluso algunas combinaciones a ECOG 0-1. Los pacientes con ECOG 3-4, no obtienen beneficio del tratamiento quimioterápico, salvo con los inhibidores del EGFR) o ALK (Crizotinib), en histologías no escamosas.

Las diferentes combinaciones estudiadas en histología no escamosa se detallan en la siguiente imagen (según EGOG PS). Para esta situación, la ESMO añade la posibilidad de añadir Necitumumab a la combinación cisplatino, gemcitabina, pero la NCCN la considera inadecuada por su eficacia y seguridad.

SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE (2 of 4)*

First-line Systemic Therapy Options

Adenocarcinoma, Large Cell, NSCLC NOS (PS 0-1)

- Bevacizumab/carboplatin/paclitaxel (category 1)^{1,*,**,**}
- Bevacizumab/carboplatin/pemetrexed^{2,*,**,**}
- Bevacizumab/cisplatin/pemetrexed^{3,*,**,**}
- Carboplatin/albumin-bound paclitaxel (category 1)⁴
- Carboplatin/docetaxel (category 1)⁵
- Carboplatin/etoposide (category 1)^{6,7}
- Carboplatin/gemcitabine (category 1)⁸
- Carboplatin/paclitaxel (category 1)⁹
- Carboplatin/pemetrexed (category 1)¹⁰
- Cisplatin/docetaxel (category 1)⁵
- Cisplatin/etoposide (category 1)¹¹
- Cisplatin/gemcitabine (category 1)^{3,12}
- Cisplatin/paclitaxel (category 1)¹³
- Cisplatin/pemetrexed (category 1)¹²
- Gemcitabine/docetaxel (category 1)¹⁴
- Gemcitabine/vinorelbine (category 1)¹⁵
- Pembrolizumab/carboplatin/pemetrexed^{16,†}

Adenocarcinoma, Large Cell, NSCLC NOS (PS 2)

- Albumin-bound paclitaxel¹⁷
- Carboplatin/albumin-bound paclitaxel^{18,19}
- Carboplatin/docetaxel⁵
- Carboplatin/etoposide^{6,7}
- Carboplatin/gemcitabine⁸
- Carboplatin/paclitaxel⁹
- Carboplatin/pemetrexed¹⁰
- Docetaxel^{20,21}
- Gemcitabine²²⁻²⁴
- Gemcitabine/docetaxel¹⁴
- Gemcitabine/vinorelbine¹⁵
- Paclitaxel²⁵⁻²⁷
- Pemetrexed²⁸

Para la histología escamosa, las opciones son algo más reducidas:

SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE (3 of 4)*,††

First-line Systemic Therapy Options

Squamous Cell Carcinoma (PS 0-1)

- Carboplatin/albumin-bound paclitaxel (category 1)⁴
- Carboplatin/docetaxel (category 1)⁵
- Carboplatin/gemcitabine (category 1)⁸
- Carboplatin/paclitaxel (category 1)⁹
- Cisplatin/docetaxel (category 1)⁵
- Cisplatin/etoposide (category 1)¹¹
- Cisplatin/gemcitabine (category 1)^{3,12}
- Cisplatin/paclitaxel (category 1)¹³
- Gemcitabine/docetaxel (category 1)¹⁴
- Gemcitabine/vinorelbine (category 1)¹⁵

Squamous Cell Carcinoma (PS 2)

- Albumin-bound paclitaxel¹⁷
- Carboplatin/albumin-bound paclitaxel^{18,19}
- Carboplatin/docetaxel⁵
- Carboplatin/etoposide^{6,7}
- Carboplatin/gemcitabine⁸
- Carboplatin/paclitaxel⁹
- Docetaxel^{20,21}
- Gemcitabine²²⁻²⁴
- Gemcitabine/docetaxel¹⁴
- Gemcitabine/vinorelbine¹⁵
- Paclitaxel²⁵⁻²⁷

Si existe remisión o enfermedad estable, está indicado iniciar un mantenimiento indefinido (hasta progresión o toxicidad inaceptable) con monoterapia o asociación de pemetrexed y bevacizumab (en la histología no escamosa), y con monoterapia de gemcitabina o docetaxel en la histología escamosa.

Tratamientos en segunda línea:^{17,18,19}

Tras la progresión a un primer tratamiento, en las guías del NCCN está indicado en la mayoría de los casos reiniciar el mismo con terapias dirigidas (EGFR, BRAFV600E, PDL-1 o ALK), si no han sido previamente utilizadas en primera línea de tratamiento.

Histología Escamosa:

Las guías del NCCN y ESMO posicionan de manera preferente la inmunoterapia:

-Pembrolizumab^{(20),(21)}:

A la dosis de 2mg/kg, vs docetaxel 75mg/m², ambos cada 3 semanas: SG: HR 0,74 (0,5; 1,09), pudiendo no ser significativa la superioridad para todos los pacientes, aunque aumenta vertiginosamente si PDL-1>50% (SG: HR: 0,54 (0,38, 0,77)) (KEYNOTE-010)

-Nivolumab^{(22),(23)} (sólo si no ha habido progresión previa a inmunoterapia con pembrolizumab):

A la dosis de 3 mg/kg cada 2 semanas vs docetaxel 75mg/m² cada 3 semanas: SG: HR 0,59(0,43; 0,81), con una mediana de SG de 9,23 (7,33; 13,27) vs : 6,01 (5,13; 7,33) (CA209017)

-ATEZOLIZUMAB⁽²⁴⁾ (siempre que no haya habido progresión a inmunoterapia con pembrolizumab en primera línea)

A la dosis de 1200 mg cada 3 semanas vs docetaxel 75mg/m² cada 3 semanas. SG: HR 0.73 (0.54, 0.98), con una mediana de SG de 8.9(7,4; 12.8) vs 7,7 (6,3; 8,9). OAK (GO28915).

Si no es posible, se recogen combinaciones de docetaxel con Gemcitabina o ramucirumab⁽²⁵⁾. La ESMO también prioriza la inmunoterapia, pero no posiciona aún el Atezolizumab, en su versión de

Junio 2017, y propone como alternativas a la misma Docetaxel en monoterapia o combinado con Ramucirumab.

Histología no escamosa:

La recomendación de uso prioritario de la inmunoterapia es similar tanto en la NCCN como en la ESMO, si bien esta última tampoco recoge aún el atezolizumab:

-Pembrolizumab^(20,21): A la dosis de 2mg/kg, vs docetaxel 75mg/m², ambos cada 3 semanas: SG: HR 0,63 (0,50; 0,79), y si PDL-1>50% (SG: HR: 0,54 (0,38, 0,77)) (KEYNOTE-010)

-ATEZOLIZUMAB⁽²⁴⁾ (siempre que no haya habido progresión a pembrolizumab en primera línea)¹⁷

A la dosis de 1200 mg cada 3 semanas vs docetaxel 75mg/m² cada 3 semanas. SG: HR 0.73 (0.60; 0.89), con una mediana de SG de 15,6 (13,3; 17,6) vs 11,2 (9,3; 12,6). OAK (GO28915)

-Nivolumab^(23, 26): (siempre que no haya habido una progresión a pembrolizumab en primera línea):

A la dosis de 3 mg/kg cada 2 semanas vs docetaxel 75mg/m² cada 3 semanas: SG HR: 0,73 (0,59; 0,89) mediana SG: 12,19 (9,66; 14,98) vs 9,36 (8,05; 10,68) (CA209057)

Las alternativas en caso de no estar disponibles, son en este caso docetaxel (combinado con ramucirumab o nintedanib⁽²⁷⁾, o en monoterapia), o pemetrexed en monoterapia⁽²⁸⁾ (si no se ha usado previamente), en ESMO; y monoterapia de docetaxel⁽²⁹⁾ o combinaciones con pemetrexed, gemcitabina o ramucirumab⁽²⁵⁾ para la NCCN.

En resumen, las GPC posicionan la inmunoterapia generalmente en segunda línea de tratamiento, siempre que no sean aplicables las terapias dirigidas frente a EGFR, ALK o similares, salvo en el caso del pembrolizumab cuando el PDL-1>50% de expresión, para cualquier histología (en este caso primera línea), siendo la inmunoterapia de uso preferente sobre otras terapias por su perfil de eficacia y seguridad.

<p><i>Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía</i> <i>Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA-SAFH)</i> <i>Modelo de informe base: MADRE 4.0 (GENESIS)</i></p>	<p><i>Atezolizumab</i> <i>CPNM avanzado o metastásico</i> <i>tras quimioterapia previa</i></p>
---	--

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares				
Nombre	Atezolizumab (Tecentriq®) ^(30,31)	Pembrolizumab (Keytruda®) ⁽²¹⁾	Nivolumab (Opdivo®) ⁽²³⁾	Docetaxel (Taxotere®, entre otras marcas) ⁽²⁹⁾
Presentación	Vial 1200 mg/20 mL	- Vial 50 mg liofilizado - Vial 100 mg/4 mL	-Vial 40 mg/4 ml -Vial 100 mg/10 ml.	- Vial 20 mg/ 1 mL - Vial 80 mg/ 4 mL - Vial 160 mg/8 mL
Posología	Administrar 1200 mg en perfusión intravenosa cada 3 semanas durante 30-60 minutos.	Administrar 2 mg/Kg en perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas	Administrar 3 mg / kg en perfusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas.	75 mg/m ² en perfusión IV cada 21 días, durante 30-60 minutos.
Indicación aprobada en FT	-Indicado en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, tras quimioterapia previa, que incluya terapia dirigida anti EGFR y/o ALK, en el caso de tener mutaciones activantes. -(Otras)	-Indicado en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico cuyos tumores expresen PD-L1 con una TPS>=1%, tras quimioterapia previa, que incluya terapia dirigida anti EGFR y/o ALK, en el caso de tener mutaciones activantes. -(Otras)	-Cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa, en pacientes adultos. -(Otras)	Cáncer pulmón no microcítico metastásico o localmente avanzado tras fracaso de quimioterapia previa.
Efectos adversos	- Las más frecuentes (>10%) fueron: Hiporexia, disnea, efectos gastrointestinales, alteraciones cutáneas, dolor articular, fatiga, astenia y fiebre. Hospital de día y servicio de farmacia.	- Las más frecuentes (>10%) fueron: Diarrea, náuseas, picor, erupción en la piel y sensación de cansancio Hospital de día y servicio de farmacia.	Reacciones adversas más frecuentes (>20%) en pacientes con CPNM escamoso fueron fatiga, disnea, dolor musculoesquelético, disminución apetito, tos, náuseas y estreñimiento. Hospital de día y servicio de farmacia.	- Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron: anemia, neutropenia, astenia, infecciones y náuseas. Hospital de día y servicio de farmacia.
Recursos	Hospital de día y servicio de farmacia.	Hospital de día y servicio de farmacia.	Hospital de día y servicio de farmacia.	Hospital de día y servicio de farmacia.
Conveniencia	Administración iv en hospital de día	Administración iv en hospital de día	Administración iv en hospital de día	Administración iv en hospital de día

<p>Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA-SAFH) Modelo de informe base: MADRE 4.0 (GENESIS)</p>	<p>Atezolizumab CPNM avanzado o metastásico tras quimioterapia previa</p>
---	--

Tabla 2. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

Nombre	Pemetrexed (Alimta®) ⁽²⁸⁾	Ramucirumab (Cyramza®) ⁽²⁵⁾ + Docetaxel (Taxotere®)	Nintedanib (Vargatef®) ⁽²⁷⁾ Docetaxel (Taxotere®)
Presentación	- Vial 100 mg/ 4 mL - Vial 500 mg / 20 mL	-Vial 100mg/10 mL (Cyramza) - Vial 20mg/1mL (Taxotere) -Vial 500mg/50 mL (Cyramza) - Vial 80mg/4mL (Taxotere) - Vial 160mg/8mL (Taxotere)	- Cápsulas de 100 mg (Vargatef) - Cápsulas de 150 mg (Vargatef) - Vial 20/80/160 mg (Taxotere)
Posología	-Administrar 500 mg/m2 durante 10 minutos en perfusión intravenosa cada 21 días	-Administrar 10 mg/Kg durante 60 minutos cada 21 días (Cyramza) -Administrar 75 mg/m2 en perfusión IV cada 21 días, durante 30-60 minutos (Taxotere)	-Administrar 75 mg/m2 en perfusión IV cada 21 días, durante 30-60 minutos (Taxotere) -Administrar 200 mg c/12h vía oral los días 2-21 de cada ciclo de 21 días. (Vargatef)
Indicación aprobada en FT	En monoterapia para el tratamiento en segunda línea de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan histología predominantemente de célula escamosa. -(Otras)	-En combinación con docetaxel está indicado para el tratamiento de pacientes adultos CPNM localmente avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad tras quimioterapia basada en platino. -(Otras)	- En combinación con docetaxel para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado, metastásico o localmente recurrente Con histología tumoral de adenocarcinoma después de la quimioterapia de primera línea.
Efectos adversos	- Las más frecuentes (>10%) fueron: Neutropenia, leucopenia, anemia, trombopenia, neuropatía periférica, diarrea, vómitos, náuseas, estreñimiento, anorexia, alopecia, exantema, astenia y elevación de la creatinina. -Hospital de día y servicio de farmacia.	- Las más frecuentes (>10%) fueron: Neutropenia, neutropenia febril, trombocitopenia, hipertensión, epistaxis, estomatitis, astenia, mucositis, edema periférico.	- Las más frecuentes (>10%) fueron: Neutropenia, hiporexia, neuropatía periférica, hemorragias, diarreas, vómitos, náuseas, hipertransaminemia, mucositis y erupción.
Recursos	-Hospital de día y servicio de farmacia.	-Hospital de día y servicio de farmacia.	- Hospital de día y servicio de farmacia (unidad de mezclas intravenosas y consulta de atención farmacéutica a pacientes externos)
Conveniencia	- Administración iv en hospital de día. Requiere premedicación	-Administración iv en hospital de día	- El día 1 la infusión del tratamiento con docetaxel en hospital de día, resto del tratamiento domiciliario.
Observación	No indicado en histología escamosa		Sólo indicado en adenocarcinoma.

No incluimos en las tablas las terapias dirigidas en caso de aberraciones tumorales ALK/EGFR positivas, ya que siempre se antepondrían en la práctica clínica en caso de estar disponibles. Así mismo, la gemcitabina en monoterapia o junto a platino se ubica en primera línea según ficha técnica. Lo mismo ocurre con el Nab-paclitaxel

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción. ^(30,31)

El ligando de muerte programada-1 (PDL-1), puede ser expresado en las células tumorales y/o en las células inmunológicas que infiltran el microambiente tumoral, inhibiendo la respuesta antitumoral inmunológica. La unión de este ligando PDL-1, a los receptores PD-1 y B7.1 encontrados en los linfocitos-T y células presentadoras de antígeno, suprimen la actividad citotóxica de dichos linfocitos, su proliferación, y la producción de citoquinas.

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (del tipo Inmunoglobulina G-1), que se une directamente al ligando de muerte programada -1 o PDL-1, proveyendo un bloqueo dual de los receptores PD-1 y B7.1, bloqueando la unión PDL-1/PD-1, la cual inhibe la respuesta inmune. Esto provoca una reactivación de la respuesta inmune antitumoral sin inducir una toxicidad celular dependiente de anticuerpo.

Atezolizumab sí permite la unión PDL-2/PD-1, permitiendo cierta señal inhibitoria.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

AEMPS:

Autorizado (17/10/2017), y comercializado desde el 21/03/2018

- 1.- Tecentriq en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales positivas de ALK deben haber sido tratados también con terapia dirigida antes de ser tratados con Tecentriq
- 2.- Tecentriq en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico (CU) después de quimioterapia previa que contenga platino o que no son considerados aptos para el tratamiento con cisplatino

EMA⁽³¹⁾(Aprobado 20/07/2017):

- 1.- Indicado en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales positivas de ALK deben haber sido tratados también con terapia dirigida antes de ser tratados con atezolizumab.
- 2.- Indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico (CU) después de quimioterapia previa que contenga platino o que no son considerados aptos para el tratamiento con cisplatino

FDA⁽³⁰⁾ (Aprobado a 18/10/2016):

- 1.- Carcinoma urotelial de vejiga localmente avanzado o metastásico que:
 - No sea candidato a quimioterapia con cisplatino
 - Haya progresado durante un tratamiento con quimioterapia basada en platino.
 - Haya progresado antes de 12 meses tras un tratamiento neoadyuvante o adyuvante con quimioterapia basada en platino. (Indicación obtenida por procedimiento acelerado basada en la tasa de respuesta y duración de la misma. La verificación de esta indicación se hará con ensayos clínicos confirmatorios)
- 2.- Carcinoma pulmonar no microcítico metastásico, que haya progresado durante o tras una quimioterapia basada en platino. Pacientes con aberraciones tumorales EGFR y/o ALK, deberían tener progresión a una terapia dirigida aprobada por la FDA previamente a recibir TECENTRIQ.

4.3 Posología, forma de preparación y administración. ^(30,31)

Preparación: Extraer 20 mL del contenido del vial y diluir en 250 mL de suero fisiológico al 0,9% en bolsa de poliolefina, PVC o polietileno. La solución resultante contendrá 1200 mg de Atezolizumab en 270 mL.

Administración: Administrar 1200 mg de Atezolizumab en perfusión intravenosa cada 3 semanas. La primera infusión se realizará durante 60 minutos, y en el caso de no haber reacciones infusionales, la segunda y sucesivas pueden administrarse en 30 minutos.

Posología: La posología inicial es de 1200 mg (1 vial) cada 3 semanas, hasta la pérdida de beneficio clínico o aparición de toxicidad inmanejable. No se requieren cambios de dosis durante el tratamiento.

-Retraso de los ciclos debido a reacciones adversas:

Deberá posponerse el tratamiento en los casos de:

Pancreatitis (G.2-3)	Diabetes Tipo I (G.3-4)	Insuficiencia Adrenal (Sintomática)	Hipotiroidismo (Sintomático)
Rash (G.3)	Hipofisitis (G.2-3)	Diarrea (G.2-3)	Hipertiroidismo (sintomático)
	Pneumonitis (G.2)	Hepatitis autoinmune (G.2)	

*No será necesario retrasar el tratamiento para grados menores en estas toxicidades, bastará con tratamiento sintomático.

-Suspensión del tratamiento:

El tratamiento deberá suspenderse definitivamente en los siguientes supuestos:

- + En todas las reacciones adversas de grado 4 (NCI-CTCA), salvo reacciones hormonales que puedan subsanarse con terapia hormonal sustitutiva.
- +En cualquier reacción recurrente de grado 3 o mayor.
- + En cualquier toxicidad que no remita a grado 0-1 tras 12 semanas de su registro.
- + Si se requiere una dosis diaria mayor de 10 mg de cortisona (o equivalente) para tratar una toxicidad más de 12 semanas tras su registro.
- +En cualquier grado del síndrome miasténico, Guillain-Barré o Meningoencefalitis

4.4 Utilización en poblaciones especiales.⁽³¹⁾

Pediatría: No se ha estudiado la efectividad y seguridad de este fármaco en población pediátrica ni adolescente, no hay datos dada la naturaleza de la patología (CPNM), por lo que la EMA ha eximido al fabricante de analizar este subgrupo poblacional.

Mayores de 65 años: Aunque no se han realizado estudios específicos, los análisis de farmacocinética poblacional no muestran diferencias clínicamente significativas. No se identificó la edad como una covariable significativa en el global de pacientes (21-89 años (n=472)), ni en su desglose por subgrupos de edad: <65 años (n=274); 65-75 años (n=152); y >75 años (n=46)

Insuficiencia renal: Aunque no se han realizado estudios específicos, los análisis de farmacocinética poblacional no mostraron diferencias clínicas importantes entre pacientes con

daño renal nulo (>90 mL/min/1.73 m²; n=140), leve (60-89 mL/min/1.73 m²; n=208) y moderado (30-59 mL/min/1.73 m²; n=116). Sólo se conocen datos de 8 pacientes con daño renal severo, con lo que no se puede tener certezas en este subgrupo.

Insuficiencia hepática: Aunque no se han realizado estudios específicos, los análisis de farmacocinética poblacional no mostraron diferencias clínicas importantes entre pacientes con daño hepático nulo (bilirubina y AST \leq LSN, n= 401) y leve (bilirubina \leq LSN y AST $>$ LSN o bilirubina $>$ 1.0 x to 1.5 x LSN y cualquier AST, n= 71). No hay datos en pacientes con daño hepático moderado o grave.

Embarazo: No existen datos de uso en mujeres embarazadas. Los datos de estudios con animales muestran que la inhibición de la vía PDL-1/PD-1 conlleva un riesgo potencial de interferencia con el desarrollo fetal, con el consecuente riesgo de daño y muerte fetal. Además, es conocido que las IG-1 (como Atezolizumab), atraviesan la barrera placentaria, teniendo la certeza de que el fármaco alcanzará el feto. No debe utilizarse en embarazadas salvo que, por la condición clínica de la madre, sea estrictamente necesario.

Lactancia: Se desconoce si se excreta en leche materna, aunque se espera que así sea dada su naturaleza química. No puede por tanto descartarse riesgo para el lactante, con lo que debe valorarse la decisión de interrumpir la lactancia o el tratamiento con Atezolizumab.

Diferencias étnicas: Sin efectos en la farmacocinética

Estado General (ECOG): Los pacientes con ECOG performance status ≥ 2 fueron excluidos de los ensayos clínicos. Este punto que pudiera parecer una limitación a priori no lo es tanto, ya que las guías de práctica clínica desaconsejan cualquier tratamiento quimioterápico de segunda línea en esta situación clínica. No hubo diferencias significativas entre los pacientes con ECOG 0 y 1.

4.5 Farmacocinética. ³¹

1. Absorción: Atezolizumab se administra como una perfusión intravenosa. No hay estudios realizados con otras vías de administración.
2. Distribución: Un análisis farmacocinético de la población indica que el volumen de distribución del compartimentocentral es de 3,28 l y el volumen en el estado estacionario es de 6,91 l en el paciente habitual.
3. Biotransformación: No se ha estudiado directamente el metabolismo de atezolizumab. Los anticuerpos se eliminan principalmente por catabolismo.
4. Eliminación: Un análisis farmacocinético de la población indica que el aclaramiento de atezolizumab es de 0,200 l/día y la semivida de eliminación terminal habitual es de 27 días.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMA (07/2017) y de informe CDER de la FDA (05/2016). Ambos, se basan en el ensayo pivotal de fase III (OAK), haciendo también mención a un ensayo de fase II (POPLAR).

En fecha 12/11/2017 se realizó búsqueda bibliográfica en Pubmed empleando los términos MeSH "Atezolizumab AND NSCLC".

El ensayo pivotal de fase III y el ensayo fase II comparan atezolizumab con Docetaxel en pacientes con CPNM avanzado o metastásico tras una primera línea basada en platino

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Tabla nº 3. Variables empleadas en el ensayo clínico: Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial			
EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	Supervivencia global (SG)	SG se define como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la muerte.	Final
Variable secundaria a	Tasa de respuesta Objetiva (ORR)	Se define como la proporción de todos los sujetos asignados al azar cuya mejor respuesta global desde el inicio es o bien una respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP) por los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) 1,1.	Intermedia
Variable secundaria b	Supervivencia libre de progresión (SLP)	SLP se define como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la primera progresión tumoral documentada (por RECIST 1.1) o la muerte debido a cualquier causa.	Intermedia
Variable secundaria c	Duración de la respuesta	DR se define como el tiempo transcurrido entre que se cumplen por primera vez los criterios de una respuesta parcial o completa (lo que ocurra en primer lugar, según RECIST 1.1), hasta que se documenta objetivamente una recurrencia o progresión de la enfermedad, tomando como referencia las medidas más pequeñas registradas en el estudio.	Intermedia
SEGURIDAD	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	Seguridad	La seguridad se evaluó por medio de evaluaciones de la incidencia de eventos adversos, que eran graduadas con el uso del National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0. Efectos adversos (con posibles causas inmunológicas) se agruparon según categorías preestablecidas.	Final

Tabla nº 4. Variables empleadas en el ensayo clínico: Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial			
EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	Supervivencia global (SG)	SG se define como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la muerte.	Final
Variable secundaria a	Tasa de respuesta Objetiva (ORR)	Se define como la proporción de todos los sujetos asignados al azar cuya mejor respuesta global desde el inicio es o bien una respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP) por los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) 1,1.	Intermedia
Variable secundaria b	Supervivencia libre de progresión (SLP)	SLP se define como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la primera progresión tumoral documentada (por RECIST 1.1) o la muerte debido a	Intermedia

Variable secundaria c	Duración de la respuesta	cualquier causa. Se define como tiempo entre una respuesta objetiva hasta la fecha de la primera progresión tumoral documentada (por RECIST 1.1) o la muerte debido a cualquier causa.	Intermedia
SEGURIDAD	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	Seguridad	La seguridad se evaluó por medio de evaluaciones de la incidencia de eventos adversos, que eran graduadas con el uso del National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0. Efectos adversos (con posibles causas inmunológicas) se agruparon según categorías preestablecidas.	Final

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

1.- OAK (NCT02008227):

Tabla nº 5. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial					
<p>-Nº de pacientes: 850 pacientes (análisis primario), aunque se han reclutado hasta 1225.</p> <p>-Diseño: Ensayo de fase III, internacional, aleatorizado 1:1, no ciego. La aleatorización se estratificó por el estado de expresión de PD-L1 en CI, por el número de regímenes previos de quimioterapia, y por histología. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir atezolizumab o docetaxel</p> <p>-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brazo Experimental: Atezolizumab 1200 mg vía intravenosa cada 3 semanas, hasta la progresión de la enfermedad documentada o interrupción debido a la toxicidad. El tratamiento se podía continuar a pesar de la progresión si el investigador interpretaba beneficio clínico en el paciente • Brazo control: Docetaxel 75mg/m² en perfusión intravenosa cada 3 semanas, hasta la progresión de la enfermedad documentada o interrupción debido a la toxicidad. No se permitió crossover al tratamiento experimental <p>-Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hombres y mujeres ≥ 18 años de edad. 2. Estado funcional medido por Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≤ 1. 3. Los pacientes con diagnóstico histológico o documentado citológicamente de CPNM de células escamosas o no escamosas que se presentan con enfermedad en estadio III B / IV 4. Recurrencia o progresión de la enfermedad durante / después de un régimen de quimioterapia basado en doblete de platino para la enfermedad avanzada o metastásica. Los pacientes con mutación EGFR o traslocación ALK debían haber sido tratados también con inhibidor de tirosin kinasa. <p>-Criterios de exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacientes con metástasis en el SNC activas. Los sujetos son incluidos si las metástasis son supratentoriales asintomáticas. 2. Pacientes con historia de enfermedad autoinmune 3. Terapia previa con anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, o anticuerpos anti-CTLA-4 (Incluyendo Ipilimumab o cualquier otro anticuerpo o fármaco dirigido específicamente a células Tco-estimulación o vías de control). 4. El tratamiento previo con Docetaxel. <p>-Pérdidas: 2050 pacientes fueron seleccionados para el ensayo, siendo finalmente aleatorizados únicamente 1225 (613 en la cohorte de atezolizumab, y 612 en la de docetaxel) de los 825 pacientes excluidos, 612 no cumplían los criterios de inclusión, o cumplían alguno de exclusión, 56 se retiraron del ensayo, 34 fallecieron, 20 progresaron, 5 sufrieron efectos adversos, a 2 se les perdió durante el seguimiento y 61 por otras causas.</p> <p>Para los datos preliminares de eficacia, se realizó un corte con 425 pacientes en cada grupo, de los que se extraen los datos.</p> <p>- Tipo de análisis: Por intención de tratar.</p> <p>- Cálculo de tamaño muestral: Se diseñó inicialmente para reclutar 850 pacientes, el tamaño se incrementa posteriormente hasta 1300 para tener potencia suficiente para comparar pacientes con alta expresión de PD-L1. El tamaño de muestra finalmente es de 1225 pacientes. Estas modificaciones estaban preespecificadas en el protocolo y fueron consecuencia de los resultados obtenidos en el estudio POPLAR. El análisis primario de eficacia se realiza en los 850 primeros pacientes aleatorizados.</p>					
Resultados					
Variable evaluada en el estudio	Docetaxel (n= 425)	Atezolizumab (n=425)	Diferencia medianas (IC95%)	p	NNT (IC 95%)

Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA-SAFH) Modelo de informe base: MADRE 4.0 (GENESIS)	Atezolizumab CPNM avanzado o metastásico tras quimioterapia previa
--	---

Resultado principal • Supervivencia global (meses)	9,6 [IC95% 8,6-11,2]	13,8 [IC95% 11,8-15,7]	4,2 (3,2- 4,5) HR:0,73 [0,62-0,87]	P<0,001	-
Resultados secundarios de interés:					
• Tasa de respuesta objetiva	13,4% (IC95%, 10,32- 17,02)	13,6% (IC95%,10,53-17,28)	0,24 % (IC 95% - 4,36-4,83)	P=0,92	n.s.
• Supervivencia libre de progresión	4.0 meses (IC 95%, 3.3-4.2)	2,8 meses (IC 95%, 2.6-3.0)	1,2 meses HR= 0,93 (IC95%, 0,81- 1,08)	P=0,36	n.s.
• Mediana de duración de la respuesta	6,2 (4,9 a 9,2)	16,3 meses (10.0 a -NA)	10,1 meses HR=0,34 (IC95% 0.21-0.55)	-	-

Análisis de subgrupos según expresión de PD-L1 (tablas tomadas del EPAR)

Table 35: Overview of efficacy results (primary population) - OAK

Parameter	Docetaxel	Atezolizumab
Primary Efficacy Parameter: Overall Survival		
ITT Population	n=425	n=425
Patients with event (%)	298 (70.1%)	271 (63.8%)
Median duration of Survival (months)	9.6	13.8
95% CI	(8.6, 11.2)	(11.8, 15.7)
Stratified Analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	0.73 (0.62, 0.87)	
p-value (log-rank)	0.0003	
TC1/2/3 or IC1/2/3	n=222	n=241
Patients with event (%)	149 (67.1%)	151 (62.7%)
Median duration of Survival (months)	10.3	15.7
95% CI	(8.8, 12.0)	(12.6, 18.0)
Stratified Analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	0.74 (0.58, 0.93)	
p-value (log-rank)	0.0102	
Secondary Efficacy Parameters		
Progression-free survival		
ITT Population	n=425	n=425
Patients with event (%)	375 (88.2%)	380 (89.4%)
Median duration of PFS (months)	4.0	2.8
95% CI	(3.3, 4.2)	(2.6, 3.0)
Stratified Hazard Ratio (95% CI)	0.95 (0.82, 1.10)	
TC1/2/3 or IC1/2/3	n=222	n=241
Patients with event (%)	193 (86.9%)	216 (89.6%)
Median duration of PFS (months)	4.1	2.8
95% CI	(2.9, 4.3)	(2.6, 4.0)
Stratified Hazard Ratio (95% CI)	0.91 (0.74, 1.12)	
Objective Response Rate		
ITT Population	n=425	n=425
Responders (%)	57 (13.4%)	58 (13.6%)
95% CI (Clopper-Pearson)	(10.32, 17.02)	(10.53, 17.28)
TC1/2/3 or IC1/2/3	n=222	n=241
Responders (%)	36 (16.2%)	43 (17.8%)
95% CI (Clopper-Pearson)	(11.62, 21.74)	(13.22, 23.27)

Parameter	Docetaxel	Atezolizumab
Duration of Response		
ITT Population	n=57	n=58
Median DOR (months)	6.2	16.3
95% CI	(4.9, 7.6)	(10.0, NE)
Unstratified Hazard Ratio (95% CI)	0.34 (0.21, 0.55)	
TC1/2/3 or IC1/2/3	n=36	n=43
Median DOR (months)	6.2	16.0
95% CI	(4.9, 9.2)	(9.7, NE)
Unstratified Hazard Ratio (95% CI)	0.38 (0.22, 0.65)	

CI = confidence interval; DOR = duration of response; IC = immune cell; ITT = intent-to-treat; TC = tumor cell; NE = not estimable; PFS = progression-free survival.

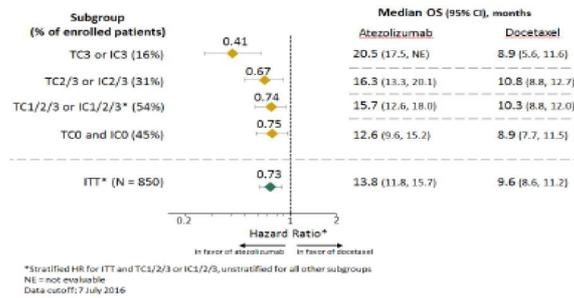


Figure 12: Forest plot of OS by PD-L1 expression subgroups (primary population) – OAK

Table 38: Duration of OS – PD-L1 expression subgroups (primary population) – OAK

	Docetaxel	Atezolizumab
TC3 or IC3	n = 65	n = 72
Patients with event (%)	49 (75.4%)	37 (51.4%)
Median duration of Survival (months; 95% CI)	8.9 (5.6, 11.6)	20.5 (17.5, NE)
Unstratified Hazard Ratio (95% CI)	0.41 (0.27, 0.64)	
TC2/3 or IC2/3	n = 136	n = 129
Patients with event (%)	92 (67.6%)	79 (61.2%)
Median duration of Survival (months; 95% CI)	10.8 (8.8, 12.7)	16.3 (13.3, 20.1)
Unstratified Hazard Ratio (95% CI)	0.67 (0.49, 0.90)	
TC0 and IC0	n = 199	n = 180
Patients with event (%)	146 (73.4%)	116 (64.4%)
Median duration of Survival (months; 95% CI)	8.9 (7.7, 11.5)	12.6 (9.6, 15.2)
Unstratified Hazard Ratio (95% CI)	0.75 (0.59, 0.96)	

Análisis de subgrupos según histología escamosa vs no escamosa (tablas tomadas del EPAR)

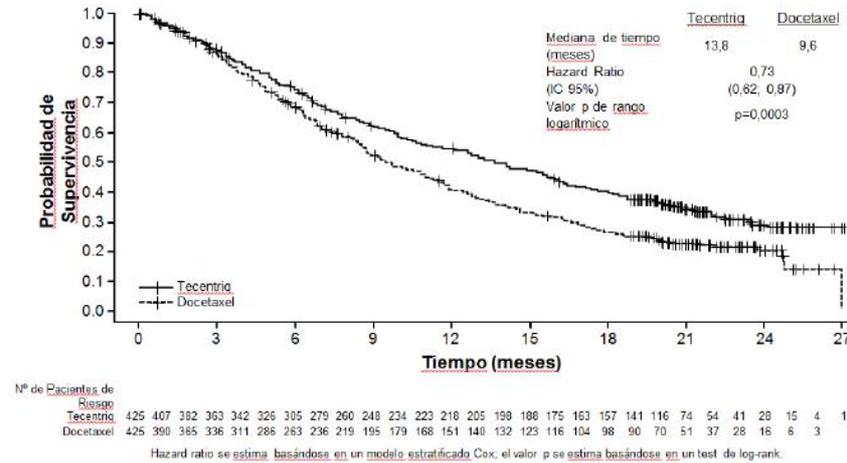
Table 39: Hazard Ratio for OS in patients with squamous or non-squamous disease – PD-L1 expression subgroups (primary population) – OAK

Number of patients (n)	Squamous	Non-Squamous
ITT population	n = 222	n = 628
PP	0.73 (0.54, 0.98)	0.73 (0.60, 0.89)
PD-L1 expression subgroups		
TC1/2/3 or IC1/2/3	n = 130 0.71 (0.48, 1.06)	n = 333 0.72 (0.55, 0.95)
TC2/3 or IC2/3	n = 77 0.76 (0.45, 1.29)	n = 188 0.61 (0.42, 0.88)
TC3 or IC3	n = 41 0.57 (0.27, 1.20)	n = 98 0.35 (0.21, 0.61)
TC0 and IC0	n = 89 0.82 (0.51, 1.32)	n = 290 0.75 (0.57, 1.00)
Mutually exclusive subgroups		
TC1/2/3 or IC1/2/3 excluding TC2/3 or IC2/3	n = 53 0.68 (0.36, 1.28)	n = 145 0.88 (0.58, 1.35)
TC2/3 or IC2/3 excluding TC3 or IC3	n = 36 1.03 (0.48, 2.20)	n = 93 1.14 (0.68, 1.90)

Source:

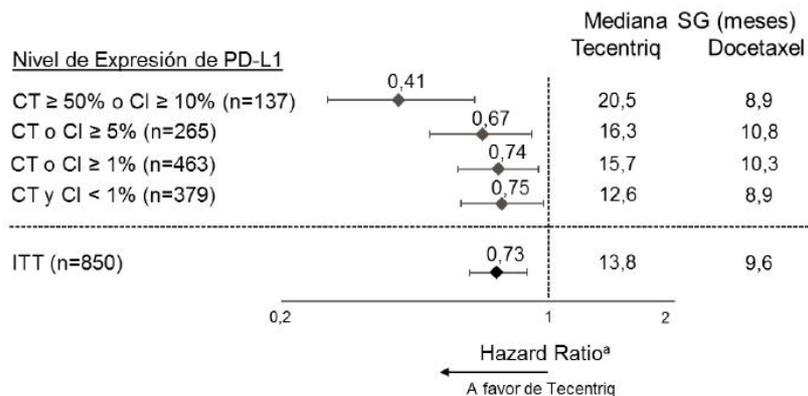
- ITT: Table 35.
- TC3 or IC3: squamous and non-squamous.
- TC2/3 or IC2/3 and TC1/2/3 or IC1/2/3: squamous and non-squamous.
- mutually exclusive subgroups: squamous and non-squamous.

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global en la población del análisis primario (independientemente del nivel de expresión de PD-L1) (OAK)



*Figuras tomadas de informe EPAR de la EMA³¹

Figura 3: Forest plot de la supervivencia global en función de la expresión de PD-L1 en la población del análisis primario (OAK)



^aHR estratificado para ITT y CT o CI ≥ 1%. HR no estratificado para otros subgrupos exploratorios.

Se observó una mejoría en la SG con atezolizumab en comparación con docetaxel en ambos grupos de pacientes, en pacientes con CPNM no escamoso (hazard ratio [HR] de 0,73, IC 95%: 0,60, 0,89; mediana de SG de 15,6 frente a 11,2 meses para atezolizumab y docetaxel, respectivamente) y en pacientes con CPNM escamoso (HR de 0,73, IC 95%: 0,54; 0,98; mediana de SG de 8,9 frente a 7,7 meses para atezolizumab y docetaxel, respectivamente). La mejora en SG observada fue consistente con la demostrada a través de los subgrupos de pacientes incluyendo aquellos con metástasis cerebrales al inicio (HR de 0,54, IC 95%: 0,31; 0,94; mediana de SG de 20,1 frente a 11,9 meses para atezolizumab y docetaxel respectivamente) y pacientes que nunca fueron fumadores (HR de 0,71, IC 95%: 0,47; 1,08; mediana de SG de 16,3 frente a 12,6 meses para atezolizumab y docetaxel, respectivamente).

Para valorar el análisis de subgrupos basado en el nivel de expresión PD-L1, se ha calculado la significación estadística del subgrupo con expresión $\geq 10\%$ en relación a los otros: p de interacción = 0,0682 (respecto al grupo $\geq 5\%$), y $p=0,0168$ (respecto al de $<1\%$). Los resultados de todos los subgrupos de niveles de expresión PD-L1 son consistentes con el resultado global del estudio, aunque el beneficio de atezolizumab frente a quimioterapia con docetaxel es más probable en el primer subgrupo.

En este punto, descartamos el falso positivo, ya que se trata de un análisis pre-especificado y, además, es plausible biológicamente la hipótesis de que un fármaco cuya diana es el PD-L1, tenga un mayor efecto en pacientes con mayor expresión de dicha molécula. La consistencia también es apropiada, ya que tanto en los ensayos pivotaes de atezolizumab, así como de otras inmunoterapias, el nivel de expresión influye en la respuesta.

Sin embargo, los pacientes con mutaciones de EGFR no mostraron mejoría en la SG con atezolizumab en comparación con docetaxel (HR de 1,24, IC 95%: 0,71; 2,18; mediana de SG de 10,5 frente a 16,2 meses para atezolizumab y docetaxel, respectivamente).

Atezolizumab prolongó el tiempo hasta el deterioro del dolor referido por el paciente en el pecho medido por la escala EORTC QLQ-LC13 en comparación con docetaxel (HR de 0,71, IC 95%: 0,49; 1,05; (sin significación estadística, por estar comprendido el 1 en el intervalo, aunque podría existir una tendencia); la mediana no se alcanzó en ninguno de los dos brazos). El tiempo hasta el deterioro en otros síntomas del cáncer de pulmón (p.ej. tos, disnea, y dolor de brazo/hombro) medido por la escala EORTC QLQ-LC13 fue similar entre atezolizumab y docetaxel. Estos resultados deben ser interpretados con cautela debido al diseño abierto del estudio.

2.- POPLAR (NCT01903993):

Tabla nº6: Fehrenbacher, L; Spira, A; Ballinger, M; Kowanetz, M; Vansteenkiste, J; Mazieres, J, et al. **Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR).** *Lancet*, 30 April 2016(32)

-Nº de pacientes: 142 en la cohorte de atezolizumab y 135 en el control (docetaxel), y 10 pérdidas. Total 287

-Diseño: Estudio de fase 2, abierto, aleatorizado, controlado. Se estratificó la aleatorización según el estado de expresión de PD-L1 en CI, por el número de regímenes de quimioterapia previos y por histología

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:

- **Brazo Experimental:** Atezolizumab 1200 mg vía intravenosa cada 3 semanas, hasta la progresión de la enfermedad documentada o interrupción debido a la toxicidad. El tratamiento se podía continuar a pesar de la progresión si el investigador interpretaba beneficio clínico en el paciente
- **Brazo control:** Docetaxel 75mg/m² en perfusión intravenosa cada 3 semanas, hasta la progresión de la enfermedad documentada o interrupción debido a la toxicidad. No se permitió crossover al tratamiento experimental.

-Criterios de inclusión:

1. Tener un ECOG de entre 0 y 1.
2. Tener enfermedad medible por los criterios RECIST v. 1.1
3. Tener una adecuada función hematológica y orgánica.

-Criterios de exclusión:

1. Presencia de metástasis activas o no tratadas en el sistema nervioso central.
2. Historia clínica de neumonitis, enfermedad viral o autoinmune crónica.
3. Tratamiento previo con docetaxel, fármacos agonistas del CD 137, antagonistas del CTLA-4, antagonistas PD-L1, o agentes anti-anticuerpos PD-L1 o fármacos que intervengan en la vía de señalización celular de este.

-Pérdidas: Se realizó un screening de 527 pacientes, de los cuales 240 no cumplieron los criterios de inclusión o cumplían alguno de exclusión (56 tenían metástasis, 47 no cumplían los requisitos para una correcta valoración histológica, 31 tenían algún tipo de deficiencia hematológica u orgánica, y 106 por otras razones). Se reclutaron un total de 287 pacientes, de los cuales se perdieron 2 pacientes en la cohorte de atezolizumab, y 8 en el control. Quedaron así las dos cohortes de 142 y 135 pacientes, respectivamente.

-Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar

-Cálculo de tamaño muestral: Para la variable primaria supervivencia global (OS), el análisis por intención de tratar se realizó cuando ocurrieron 173 muertes, usando un alfa del 4,88%. Se calculó que con un alfa del 5%, se asumirían 180 muertes, con una potencia estadística del 82,3% otorgando un HR de 0,65 asumiendo que las muertes se produzcan de manera exponencial.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Docetaxel N=135	Atezolizumab N=142	Diferencia de medianas	P	NNT
Resultado principal • Supervivencia global (meses)	9,7(IC95%, 8,6 – 12,0)	12,6(IC 95%, 9,7- 16,4)	2,9 meses HR=0,73 (IC95% 0,53-0,99)	P=0,04	-
Resultados secundarios de interés: -Tasa de respuesta objetiva (ORR)	15% (21)	15% (21)	NA		
-Supervivencia libre de progresión (meses)	3 meses	2,7 meses	HR 0.94 (IC95% 0,72–1,23)		
-Duración de la respuesta (meses)	7,2 (IC95% 5,6–12,5)	14,3 (CI95% 11,6-NA)	7,1 (IC95% 10,0-NA)		
+Resultados SG por subgrupos					
- TC3/IC3	11,1 (IC95% 6,7-14,4)	15,5 (IC95% 9,8-NA)	0,49 (IC95% 0,22–1,07)	0,068	
- TC2/3 o IC2/3	7,4 (IC95% 6,0-12,5)	15,1 (IC95%8,4–NA)	0,54 (IC95% 0,33–0,89)	0,014	
- TC1/2/3 o IC1/2/3	9,2 (IC95% 7,3–12,8)	15,5 (IC95% 11,0–NA)	0,59 (IC95% 0,40–0,85)	0,005	
- TC0/IC0	9,7 (IC95% 8,6–12,0)	9,7 (IC95% 6,7–12,0)	1,04 (IC95% 0,62–1,75)	0,871	

Estudio fase II, multicéntrico, internacional, aleatorizado, abierto, controlado, que se llevó a cabo en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico que progresaron durante o después de un régimen que contenía platino, independientemente de la expresión de PD-L1. El principal parámetro de eficacia fue la supervivencia global. Un total de 287 pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir atezolizumab (1.200 mg mediante perfusión intravenosa cada 3 semanas hasta pérdida del beneficio clínico) o docetaxel (75 mg/m² mediante perfusión intravenosa en el día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta progresión de la enfermedad). Se estratificó la aleatorización según el estado de expresión de PD-L1 en CI, por el número de regímenes de quimioterapia previos y por histología. Un análisis actualizado con un total de 200 muertes observadas y un seguimiento de la supervivencia mediana de 22 meses mostró una mediana de SG de 12,6 meses en pacientes tratados con atezolizumab, frente a 9,7 meses en pacientes tratados con docetaxel (HR de 0,69, IC de 95%: 0,52; 0,92). La TRO fue de 15,3% frente a 14,7% y la mediana de DR fue de 18,6 meses frente a 7,2 meses para atezolizumab y docetaxel respectivamente.

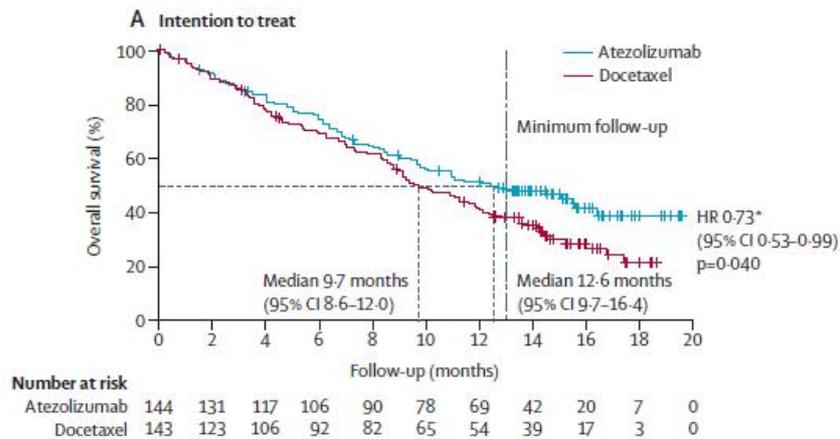


Figura tomada de Fehrenbacher, L et al. 2016 (32).

Resultados de supervivencia global (variable principal de valoración)										
Grupo de estudio	CT3 o CI3 (expresión alta)		CT2/3 o CI2/3 (expresión media o alta)		CT1/2/3 o CI1/2/3 (cualquier grado de expresión)		CT0 y CI0		ITT (todos los pacientes)	
	MPDL	Doc	MPDL	Doc	MPDL	Doc	MPDL	Doc	MPDL	Doc
n =	24	23	50	55	93	102	51	41	144	143
Mediana de la SG (meses)	NA	11,1	13	7,4	NA	9,1	9,7	9,7	11,4	9,5
HR* (IC 95 %)	0,47 (0,20 - 1,11)		0,56 (0,33 - 0,95)		0,63 (0,42 - 0,95)		1,22 (0,69 - 2,14)		0,78 (0,59 - 1,03)	

Figura tomada de Fehrenbacher, L et al. 2016 (32).

En el análisis por subgrupos, se encontró una fuerte significación estadística entre la expresión de PD-L1 y las supervivencias global, y libre de progresión; así como de otros elementos genéticos implicados en la vía de señalización celular del PD-L1. En concreto, se distingue una alta significación en aquellos tumores que expresan altos niveles de genes asociados al interferón γ .

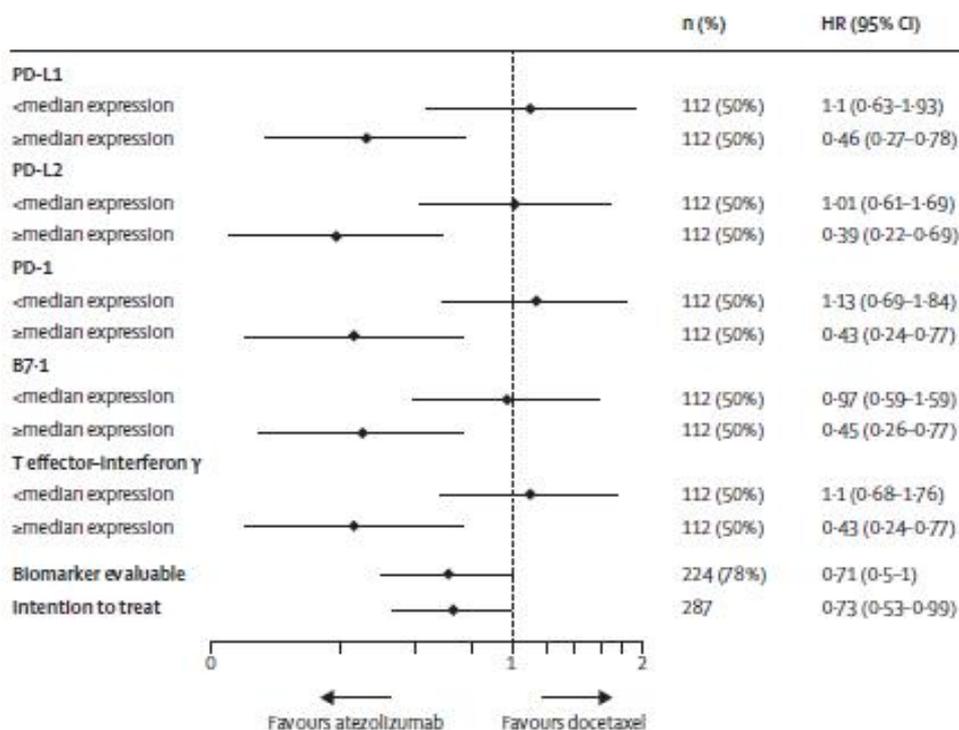


Figura tomada de Fehrenbacher, L et al. 2016 (32).

Supervivencia sin progresión de la enfermedad (variable secundaria de valoración)										
Grupo de estudio	CT3 o CI3 (expresión alta)		CT2/3 o CI2/3 (expresión media o alta)		CT1/2/3 o CI1/2/3 (cualquier grado de expresión)		CT0 y CI0		ITT (todos los pacientes)	
	MPDL	Doc	MPDL	Doc	MPDL	Doc	MPDL	Doc	MPDL	Doc
n =	24	23	50	55	93	102	51	41	144	143
Mediana de la SSP (meses)	9,7	3,9	4,0	2,8	3,3	3,0	1,9	4,1	2,8	3,4
HR (IC 95 %)	0,56 (0,28 - 1,11)		0,70 (0,45 - 1,08)		0,87 (0,63 - 1,20)		1,15 (0,72 - 1,82)		0,96 (0,76 - 1,20)	
Tasa de respuesta global (variable secundaria de valoración)										
TRG (%)	38	13	22	15	18	18	8	10	15	15

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 análisis principal de eficacia del estudio OAK se llevó a cabo en la población por intención de tratar (ITT). Para el análisis primario de eficacia se incluyeron un total de 850 pacientes que recibieron atezolizumab (n=425) o docetaxel (n=425). Posteriormente, se incrementa el tamaño hasta 1225 pacientes (modificaciones preespecificadas en el protocolo, a consecuencia de los resultados obtenidos en el estudio POPLAR) para tener potencia estadística suficiente para

comparar pacientes con alta expresión de PD-L1. El tamaño de muestra finalmente es de 1225 pacientes.

La asignación aleatoria así como el método de aleatorización parecen adecuados. El seguimiento de los sujetos es exhaustivo.

El ensayo es no ciego, lo cual no afecta a la variable principal, que es SG, aunque sí puede afectar a variables secundarias subjetivas como la calidad de vida y la SLP.

El ensayo POPLAR también se analiza por ITT y presenta las mismas características en cuanto a aleatorización y variables.

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

OAK: Las características demográficas y basales de la enfermedad en la población del análisis primario estuvieron bien balanceadas entre los diferentes brazos de tratamiento. La mediana de edad fue de 64 años (rango: 33 a 85), y el 61% de los pacientes eran hombres. La mayoría de los pacientes eran blancos (70%). Aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes tuvieron histología no escamosa (74%), el 10% tuvieron mutación EGFR conocida, el 0,2% tuvieron reordenamiento de ALK conocidas, el 10% tuvieron metástasis del SNC al inicio, y la mayoría de los pacientes eran fumadores actuales o previos (82%). El estado funcional ECOG inicial fue 0 (37%) o 1 (63%). El setenta y cinco por ciento de los pacientes recibieron solo un régimen terapéutico previo basado en platino.

El comparador, docetaxel, se considera adecuado pues es el estándar de tratamiento cuando se diseñó el ensayo. Sin embargo hubiera sido deseable tener una comparación directa con las nuevas líneas de tratamiento recientemente aprobadas, como nivolumab, pembrolizumab o nintedanib + docetaxel.

Para la evaluación de la respuesta se ha tenido en cuenta la posibilidad de que existan pseudoprogresiones, asociadas frecuentemente al mecanismo de acción en estudio. Para ello se ha protocolizado una reevaluación mediante criterios RECIST a las 4 semanas de la primera progresión documentada.

Los resultados de SG, con una mediana de seguimiento de 21 meses, fueron favorables para atezolizumab, con un HR de 0,73 (IC95% 0,62-0,87), $p=0,0003$, siendo la mediana de SG de 13,8 meses (IC95% 11,8-15,7) con atezolizumab y de 9,6 meses (IC95% 8,6-11,2) con docetaxel.

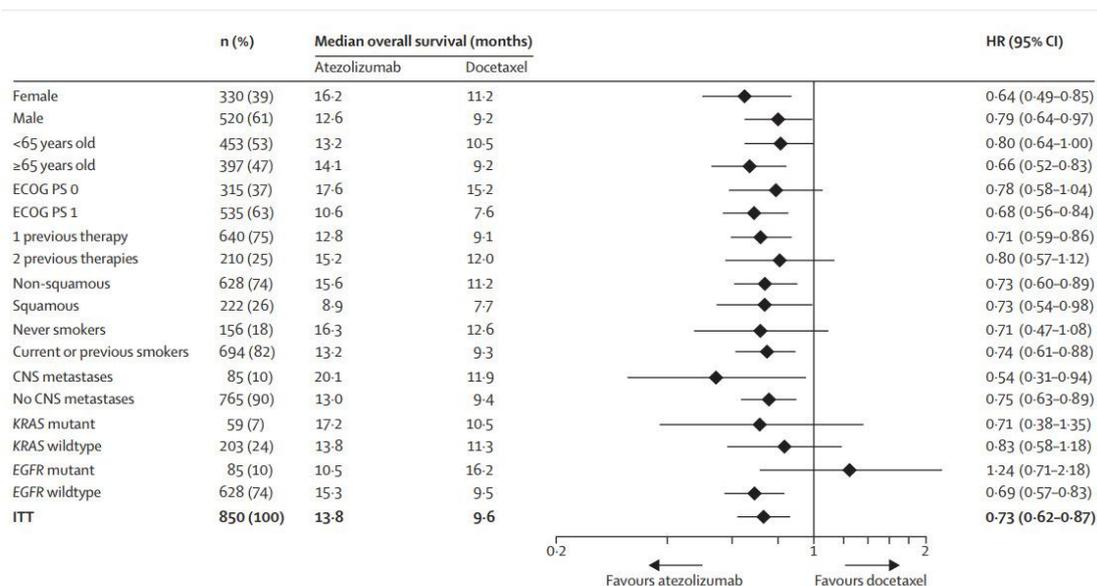
En cuanto a las variables secundarias, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los brazos experimental y control en la SLP con un HR de 0,95 (IC95% 0,82-1,10). La TRO fue similar en los dos brazos de tratamiento, 13,6% con atezolizumab y 13,4% con docetaxel ($p=0,9202$). El número de respuestas completas fue de 6 (1,4%) entre los tratados con atezolizumab y de 1 (0,2%) con docetaxel. La duración de respuesta fue mayor en los pacientes tratados con atezolizumab con una mediana de 16,3 meses vs. 6,2 meses para docetaxel (HR: 0,34 [IC95% 0,21-0,55]).

Los resultados de SG en los distintos subgrupos según la expresión de PD-L1 fueron consistentes con el global del estudio, demostrando mayor beneficio con atezolizumab, incluido el subgrupo con expresión de PD-L1 <1% (C10 y CT0), que representaba el 45% de la población del ensayo (HR: 0,75 (IC95% 0,59-0,96) con una mediana de SG de 12,6 vs. 8,9 meses para atezolizumab y docetaxel respectivamente. La probabilidad de obtener mayor beneficio con atezolizumab frente a la quimioterapia con docetaxel parece aumentar en los subgrupos con una mayor expresión de PD-L1.

No se detectaron diferencias relevantes en la SG en los resultados del análisis por subgrupos según la histología. En los pacientes con histología no escamosa el HR era de 0,73 (IC95% 0,60-0,89) siendo la mediana de SG de 15,6 vs. 11,2 meses para atezolizumab y docetaxel respectivamente. En los pacientes con tumores de histología escamosa la mediana de SG fue de 8,9 meses para atezolizumab y de 7,7 meses para docetaxel con una HR de 0,73 (IC95% 0,54-0,98).

Respecto al resto de subgrupos analizados (sexo, edad, estado funcional,, metástasis cerebrales , KRAS, mutación EGFR y líneas previas de tratamiento), los resultados muestran un mayor beneficio en SG con atezolizumab comparado con docetaxel en la mayoría de los subgrupos, incluido el subgrupo de pacientes sin antecedentes de consumo de tabaco (n=156), aunque en este caso las diferencias no fueron estadísticamente significativas (HR 0,71 [IC 95% 0,47-1,08]). Los resultados de todos los subgrupos de niveles de expresión PD-L1 son consistentes con el resultado global del estudio. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con mutación de EGFR (n=85), el beneficio parece inclinarse a favor de docetaxel, con un HR de 1,24 [IC 95% 0,71-2,18, y una diferencia de medianas en SG de 16,2 meses frente a 10,5 meses para atezolizumab]. (No consideramos su estudio al no ser estadísticamente significativo).

Los resultados de HR correspondientes a cada subgrupo de pacientes se muestran en la siguiente tabla, tomada del estudio OAK.



POPLAR

En cuanto a las características basales, los pacientes incluidos en el estudio tenían una mediana de edad de 62 años (36-84), el 59% eran hombres, la mayoría de raza blanca (79%), fumadores o ex fumadores (80%) y presentaban, en su mayoría un tumor de histología no escamosa (66%), en estadio metastásico (96%) y habían recibido una única línea de tratamiento (66%).

El análisis de la variable primaria, SG, tras una mediana de seguimiento de 22 meses, cuando se había producido ya cerca del 70% de eventos, muestra superioridad de atezolizumab sobre docetaxel con un HR de 0,69 (IC 95% 0,52-0,92) y medianas de SG de 12,6 meses y 9,7 meses en los brazos experimental y control respectivamente.

La TRG en el brazo de atezolizumab fue del 15,3%, con una duración mediana de la respuesta de 18,6 meses comparado con docetaxel donde la TRG y la duración de la respuesta fueron respectivamente del 14,7% y 7,2 meses.

En el análisis de subgrupos de SG de acuerdo a la expresión de PD-L1, el beneficio mayor de atezolizumab sobre la quimioterapia se mantiene en todos los casos, si bien en el subgrupo de pacientes con expresión de PD-L1 < 1% (C10 y CT0; n= 92) no se alcanzó la significación estadística (HR 0,88 [IC 95% 0,55-1,42]). Los resultados fueron también similares en los subgrupos de histología no escamosa (n=190; HR 0,69 [IC 95% 0,49-0,98]) y escamosa (n=97; HR 0,66 [IC 95% 0,41-1,05]). El efecto de atezolizumab es independiente del sexo, edad y ECOG, pero parece que es significativamente mejor que docetaxel en los pacientes que lo reciben en segunda línea, no encontrándose diferencias si el tratamiento es recibido en tercera línea. El estudio no presenta potencia estadística suficiente para resolver estas diferencias

En cuanto a la SLP, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los brazos experimental y control (HR 0,95 [IC 95% 0,82-1,10]), con medianas de SLP de 2,8 meses (IC 95% 2,6-3,0) y 4 meses (IC 95% 3,3-4,2).

C. Relevancia clínica de los resultados

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

Utilizando la escala combinada de relevancia clínica de nuevos medicamentos en oncología de Expósito et al; 2003⁽³³⁾, y la escala de calidad de la evidencia modificada (tomada de Ferguson et al; 2000)⁽³⁴⁾, otorgamos al fármaco un nivel relevancia clínica B-1 (Entre 3 y 6 meses de mejora en la supervivencia global, con mejora en la calidad de vida, dada la disminución de efectos adversos en comparación con docetaxel, y con un ensayo clínico de buena calidad, el OAK)

Tabla 7. Relevancia clínica de los resultados de efectividad en Oncología. Escala de efectividad y de la calidad de la evidencia (Expósito J 2003)³³

<p>Efectividad *</p> <p>A: Prolongación de SM > 9 meses y mejora en la QoL B: Prolongación de SM 3-6 meses y mejora en la QoL C: Mejora en la QoL sin cambio en la SM D: No impacto en SM y mínimo impacto en QoL</p>
<p>Escala de calidad de la evidencia. **</p> <p>1.- Metanálisis o, al menos, un ECC de buena calidad (aleatorizado y de tamaño muestral > 300). 2.- Un ECC de buena calidad (tamaño muestral < 300) y soportado por datos de estudios de Fase II. 3.- Uno o varios estudios Fase II publicados en revistas indexadas en los repertorios explorados. 4.- Único estudio Fase II ó III publicados como resúmenes de congresos o información interna de laboratorio farmacéutico. 5.- Otras fuentes.</p>
<p>SM: mediana de supervivencia; QoL: calidad de vida; ECC: ensayo clínico controlado * Tomada de FergusonJSJ.⁽³⁴⁾ (1). ** Tomada del mismo autor, con modificaciones.</p>

-J Expósito, J Hernández, A Fernández, E Briones: Evaluación de las prácticas y del coste efectividad de los tratamientos quimioterápicos en pacientes oncológicos avanzados. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Informe de Evaluación 2/2003⁽³³⁾

-Ferguson JSJ, Summerhayes M, Masters S, Schey S, Smith IE. New treatment for advanced cancer: and approach to prioritization. Br J Cancer 2000; 83: 1268-1273.⁽³⁴⁾

C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

No hemos encontrado evidencias de ensayos clínicos “head to head” entre atezolizumab con otros fármacos, que justifiquen su consideración como equivalente terapéutico.

C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

Se han analizado los ensayos clínicos de fármacos que podrían ser catalogados como ATE, en concreto nivolumab y pembrolizumab. Sin embargo, dadas diferencias en las poblaciones basales de los estudios, no creemos que los datos de supervivencia global puedan ser comparables. Además, en los ensayos con nivolumab, existen diferencias notables en el HR entre la histología escamosa y la no escamosa, lo que no ocurre con el atezolizumab. Más próximo se encontraría en características de la población basal al pembrolizumab. En concreto, en el subgrupo de pacientes con TC3/IC3. Son necesarios más estudios en profundidad para valorar la catalogación como ATE.

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas ^{31,35}

Se describe en el informe EPAR el ensayo para la determinación de la expresión de PDL1 por parte de las células tumorales (TC), o bien de los linfocitos que infiltran el microambiente tumoral (IC).

El ensayo utiliza una inmunohistoquímica anti PD-L1 específica, y se denomina SP142 IHC (Nombre comercial: VENTANA PD-L1 (SP142) Assay), comercializado en exclusiva por Roche diagnostics. En función del resultado, clasifica tanto la expresión de PD-L1 en TC como en IC, como se describe en la siguiente tabla:

Description of IHC Scoring Algorithm	PD-L1 Expression Level
Absence of any discernible PD-L1 staining OR presence of discernible PD-L1 staining of any intensity in tumor-infiltrating immune cells covering < 1% of tumor area occupied by tumor cells, associated intratumoral, and contiguous peri-tumoral desmoplastic stroma	IC0
Presence of discernible PD-L1 staining of any intensity in tumor-infiltrating immune cells covering between ≥ 1% and < 5% of tumor area occupied by tumor cells, associated intratumoral, and contiguous peri-tumoral desmoplastic stroma	IC1
Presence of discernible PD-L1 staining of any intensity in tumor-infiltrating immune cells covering between ≥ 5% and < 10% of tumor area occupied by tumor cells, associated intratumoral, and contiguous peri-tumoral desmoplastic stroma	IC2
Presence of discernible PD-L1 staining of any intensity in tumor-infiltrating immune cells covering ≥ 10% of tumor area occupied by tumor cells, associated intratumoral, and contiguous peri-tumoral desmoplastic stroma	IC3
Absence of any discernible PD-L1 staining OR presence of discernible PD-L1 staining of any intensity in < 1% tumor cells	TC0
Presence of discernible PD-L1 staining of any intensity in ≥ 1% and < 5% tumor cells	TC1
Presence of discernible PD-L1 staining of any intensity in ≥ 5% and < 50% tumor cells	TC2
Presence of discernible PD-L1 staining of any intensity in ≥ 50% tumor cells	TC3

Las medidas se realizaron en ambos estudios (POPLAR y OAK) en la muestra basal.. El test diagnóstico acredita una reproducibilidad cercana al 100%, y una precisión del 96%. Es de uso completamente aplicable en práctica clínica habitual.

05.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

Dada la reciente comercialización del fármaco, no se han encontrado.

5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

No se han encontrado.

5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

No procede

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

Ver apartado 3.2b ^(17,18,19), en el que se resumen las opciones de tratamiento propuestas por las sociedades americana y europea de oncología médica.

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

A nivel nacional:

Informe de Posicionamiento Terapéutico de la AEMPS (IPT, 25/2018. V1, fecha de publicación: 25 de julio de 2018): concluye que atezolizumab ha demostrado superioridad a docetaxel, y que este beneficio parece ser aumentar a mayor expresión de PD-L1, con un mejor perfil de seguridad. El perfil de eficacia y seguridad de atezolizumab no parece diferente al de los inhibidores de PD-L1, nivolumab y pembrolizumab, por lo que podrían considerarse alternativas de tratamiento, teniendo en cuenta que pembrolizumab carece de evidencia en pacientes con PD-L1 <1% y nivolumab no presenta beneficio en pacientes con PD-L1<1% y factores de riesgo para mal pronóstico. La elección entre atezolizumab y el resto de alternativas se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.

Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM): informe de posicionamiento de Atezolizumab, en el que se recomienda la aprobación de Atezolizumab para el tratamiento de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico que han progresado a una primera línea de tratamiento basada en platino, independientemente de la histología (epidermoide o no epidermoide) y de la expresión de PD-L1 (en células tumorales o inmunes infiltrantes en el tumor). En los casos en que existan mutaciones activadoras de EGFR o translocaciones de ALK los pacientes deben haber recibido también un inhibidor de tirosina quinasa específico y quimioterapia antes de recibir tratamiento con atezolizumab. (Consultado el 14/04/18)⁽³⁶⁾

Otros países:

+Alemania (IQWIG Consultado el16/12/2017): Actualmente en desarrollo, con código [A17-50]

+Australia (NPS-RADAR Consultado el16/12/2017): Sin ningún resultado.

+Escocia (SMC, Consultado el16/12/2017): Únicamente figura indicado para CU.

+Reino Unido (NICE): Con fecha 14/06/17, se publica un informe de evaluación.⁽³⁷⁾ En él se resumen los datos más relevantes de los ensayos clínicos, y se pone de manifiesto la disconformidad con no incluir el pembrolizumab como comparador directo en los tumores que expresan PD-L1, así como con la combinación Nintedanib-Docetaxel.

Como conclusión, el informe recomienda NO incluir en guía farmacoterapéutica, dado que su coste resulta demasiado elevado incluso para una terapia de fin de vida (EoL).

+Canadá (CADTH, Consultado el16/12/2017): Actualmente en desarrollo.

5.4.3 Opiniones de expertos

En un reciente artículo (Vansteenkiste et al.)³⁸, recogen los datos de eficacia de Atezolizumab, y se discute acerca del posible uso futuro del fármaco en primera línea de tratamiento, así como de la necesidad o no de estratificar a los pacientes según la expresión de PDL-1.

Rossi et al.³⁹, ponen en discusión todas las nuevas opciones de segunda línea para el tratamiento del CPNM, centrándose más en que, si bien no se consiguen desarrollos espectaculares en SG, sí que se consigue mejorar la calidad de vida del paciente, reduciendo enormemente los EA de los tratamientos.

Sgambato et al.⁴⁰ centran un interesante artículo sobre el uso de la inmunoterapia en pacientes oncológicos ancianos, poniendo de manifiesto el desconocimiento que se tiene de la inmunoterapia en este grupo demográfico concreto.

5.4.4 Otras fuentes.

Sin información adicional en fuentes de consulta como uptodate o checkthemeds.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

Para la evaluación y discusión de la seguridad clínica, nos apoyamos en los datos publicados en el informe EPAR, que contiene datos de un total de 2160 pacientes pertenecientes a varios ensayos clínicos. En estos se incluyen tanto la indicación de CPNM (1636; 75.7%), en los estudios OAK, BIRCH, POPLAR, FIR y PCD4989g; como la de carcinoma urotelial de vejiga (524; 24.3%), con los estudios Imvigor y la cohorte de carcinoma urotelial del PCD4989g.

No se han encontrado datos de seguridad adicionales en fuentes secundarias.

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos^{24,31}

Un 94,5% (n=2061) del total de los pacientes estudiados reportó algún tipo de EA de cualquier grado durante el tratamiento, si bien sólo el 66.5% (n=1437) del total pudieron relacionarse directamente con el tratamiento.

De estos EA, la mayoría fueron de intensidad leve-moderada (grados 1 y 2 de la NCI-CTCA), siendo el 43,9% de grado 3-4; y sólo el 14,0% (n=302) del total fueron efectos adversos de grado 3-4, que pudieran relacionarse directamente con el tratamiento.

El manejo de los EA generalmente no requirió **retirada** (n=143; 6,6%); aunque sí **modificación de la dosis o interrupción** temporal del tratamiento (n=597; 27,6%). Los datos fueron consistentes entre la cohorte de carcinoma urotelial y de pulmón.

En el total de pacientes analizados, los EA más reportados por los pacientes fueron: de nivel general (67,6%); gastrointestinal (57,1%); respiratorio (51,9%); musculoesquelético (47,5%); metabólico (41,3%); cutáneo (33,5%) o nervioso (31,2%).

Los EA concretos de cualquier grado más reportados fueron: fatiga (35,3%), hiporexia (25,3%), tos (22,8%), náuseas (22,5%), disnea (21,3%), resfriado (18,9%), diarrea (18,5%), fiebre (18,1%), vómitos (14,8%), artralgia (14,2%), dorsalgia (14,0%), astenia (13,7%), anemia (13,4%), prurito (11,3%), rash (10,5%), cefalea (10,0%), edema periférico (10,0%), ITU (9,0%), dolor abdominal (7,1%), hipercreatinemia (5,0%) y hematuria (4,3). Todos los EA estuvieron balanceados entre ambas cohortes según patología, a excepción de las que afectan al tracto genitourinario, mucho más frecuentes en la cohorte de CU, y sólo la disnea fue superior en el CPNM.

Teniendo en cuenta sólo los efectos adversos graves (grados 3-4), los más reportados (>2%) fueron: disnea (3,6%), anemia (3,8%), fatiga (3,3%), hiponatremia (2,8%) y neumonía (3%).

Las reacciones infusionales (ocurridas como máximo en 24 tras la dosis); se dieron en un 14,3% de pacientes, siendo sólo en un 1,0% de ellos de grado 3-4; y principalmente fueron a nivel respiratorio (disnea, resfriado y fiebre).

Los EA potencialmente relacionados con el fármaco por causa inmunológica, se observaron en un 25,4% de los pacientes (n=549), siendo el 83,8% (n=460), de grado 1-2. De los 89 restantes con grado 3-4, uno falleció por neumonitis. Los más frecuentes (cualquier grado) fueron las reacciones infusionales (14,3%), hipotiroidismo (4,7%), diabetes mellitus (3,8%), neumonitis (3,1%), hipertiroidismo (1,7%), y colitis (1,1%).

Se detectaron anticuerpos anti-atezolizumab en un 31,11% (n=1222) del total de pacientes estudiados, y no se detectó en ellos significación en cuanto a incidencia de EA, retirada ni modificación de dosis o retrasos.

La mortalidad al cierre de los estudios de seguridad era del 57,8% (n=1248), ocurriendo el 80,7% de ellas (n=1007), después de pasados 30 días tras el cese del tratamiento con atezolizumab. De estas muertes, un 6,65% (n=81) se relacionaron a un EA (algo mayor en la cohorte de CPNM), aunque la mortalidad relacionada directamente con EA producidos por el tratamiento (grado 5), se dio en 4 casos (0,2%). El origen de estos EA fue generalmente infeccioso, cardiaco, y respiratorio. El 85% (n=1062) del total de fallecimientos, se debió a la progresión de la patología de base (UC ó CPNM).

En las tabla adjuntas se exponen las incidencias comparadas de efectos adversos en los estudios pivotaes, en este caso únicamente se incluyen los datos de los ensayos en CPNM.

Referencia: Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK)
Rittmeyer, A; Barlesi, F; Waterkamp, D; Park, K; Ciardiello, F; Von Pawel, J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK). Lancet, 12 December 2016

A phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial.

Resultados de seguridad (EA en >10% de pacientes)

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Atezolizumab N=609	Docetaxel N=578	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)
-EA de cualquier grado	94,1% (573)	96,0% (555)	-1,9% (-4,4% a 0,5%)	N.S.	
-EA grado 3-4	36,3% (227)	53,6% (310)	-16,4% (-22,0% a -10,8%)	S.S.	-6 (-5 a -9)
-EA que provoca retirada	7,6% (46)	18,7% (108)	-11,1% (-14,9% a -7,3%)	S.S.	-9 (-7 a -14)
-EA que provoca modificación de dosis/ retraso)	25,0% (152)	36,3% (210)	-11,4% (-16,6% a -6,2%)	S.S.	-9 (-6 a -16)
-Alopecia	0,5% (3)	34,3% (198)	-33,38% (-37,7% a -29,9%)	S.S.	-3 (-3 a -3)
-Fatiga	14,3% (87)	30,6% (177)	-16,3% (-21,0% a -11,7%)	S.S.	-6 (-5 a -9)
-Hiporexia	8,5% (52)	20,1% (116)	-11,5% (-15,5% a -7,6%)	S.S.	-9 (-6 a -13)
-Anemia	3,9% (24)	19,7% (114)	-15,8% (-19,4% a -12,2%)	S.S.	-6 (-5 a -8)
-Náuseas	8,7% (53)	19,4% (112)	-10,7% (-14,6% a -6,8%)	S.S.	-9 (-7 a -15)
-Diarrea	7,7% (47)	18,9% (109)	-11,1% (-15,0% a -7,03%)	S.S.	-9 (-7 a -14)
-Astenia	8,4% (51)	16,6% (96)	-8,2% (-12,0% a -4,5%)	S.S.	-12 (-8 a -21)
-Neutropenia	1,1% (7)	14,7% (85)	-13,6% (-16,6% a -10,5%)	S.S.	-7 (-6 a -9)
-Mialgia	3,4% (21)	14,0% (81)	-10,6% (-13,7% a -7,4%)	S.S.	-9 (-7 a -14)
-Neutropenia febril	0% (0)	10,6% (61)	-10,6% (-13,1% a -8,0%)	S.S.	-9 (-8 a -12)
-Estomatitis	2,1% (13)	10,2% (59)	-8,1% (-10,8% a -5,4%)	S.S.	-12 (-9 a -19)
-Neuropatía periférica	1,0% (6)	10% (58)	-9,0% (-11,6% a -6,5%)	S.S.	-11 (-9 a -15)
Efectos adversos de especial interés:					
-Cualquier grado	30,2% (184)	22,8% (132)	7,4% (2,4% a 12,4%)	N.S.	
-Grado 3-4	5,1% (31)	2,4% (14)	2,7% (0,5% a 4,8%)	N.S.	

Referencia:Fehrenbacher, L.; Spira, A.; Ballinger, M; Kowanzet, M; Vansteekiste, J; Mazieres, J, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR). Lancet, 30 April 2016 (32)

A multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Atezolizumab N=142	Docetaxel N=135	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)
-EA de cualquier grado	96,3% (130)	95,8 (136)	-0,5% (-5,1% a 4,1%)	N.S	
-EA de grado 3-4	40,1% (57)	52,6% (71)	-12,5% (-24,1% a -0,8)	S.S.	-8 (-4 a -126)
-EA que provocan Retirada	1,4% (2)	17,8% (24)	-16,4% (-23,1 a -9,6%)	S.S.	-6 (-4 a -10)
-EA que provocan mod/retraso	10,6% (15)	23,7% (32)	-13,1% (-21,9% a -4,4%)	S.S.	-8 (-5 a -23)
-Fatiga	38,7% (55)	40,0% (54)	-1,3% (-12,8% a 10,2%)	N.S	
-Hiporexia	34,5% (49)	20,7% (28)	+13,8% (3,4% a 24,2%)	S.S.	7 (30 a 4)
-Náuseas	21,8% (31)	33,3% (45)	-11,5% (-22% a -1%)	S.S.	-9 (-5 a -96)
-Tos	26,8% (38)	24,4% (33)	+2,3% (-8,0% a 12,6%)	N.S	
-Disnea	26,8% (38)	20,0% (27)	+6,8% (-3,2% a 12,6%)	N.S	
-Diarrea	16,9% (24)	28,1% (38)	-11,2 (-21,0% a -1,5%)	S.S.	-9 (-5 a -68)
-Resfriado	20,4% (29)	23,7% (32)	-3,3% (-13,0% a 44,7%)	N.S	
-Alopecia	2,1% (3)	38,5% (52)	-36,4% (-44,9% a -27,9%)	S.S.	-3 (-2 a -4)
-Anemia	16,2% (23)	19,3% (26)	-3,1% (-12,1% a 5,9%)	N.S	
-Fiebre	16,9% (24)	11,9% (16)	+5% (-3,2% a 13,3%)	N.S	
-Astenia	9,9% (14)	16,3% (22)	-6,4% (-14,4% a 1,5%)	N.S	
-Vómitos	12,7% (18)	13,3% (18)	-0,7% (-8,6% a 7,3%)	N.S	
-Artralgia	15,5% (22)	8,9% (12)	+6,6% (-1,0% a 14,3%)	N.S	
-Rash	10,6% (15)	11,9% (16)	-1,3% (-8,7% a 6,1%)	N.S	
-Insomnio	13,4% (19)	8,1% (11)	+5,2% (-2,0% a 12,5%)	N.S	
-Dolor de espalda	11,3% (16)	8,1% (11)	+3,1% (-3,8% a 10,1%)	N.S	
-Dolor musculoesquelético	13,4% (19)	5,2% (7)	+8,2% (1,5% a 14,9%)	S.S.	12 (68 a 7)
-Mialgia	5,6% (8)	13,3% (18)	-7,7% (-14,6% a -0,8%)	S.S.	-13 (-7 a -121)
-Neutropenia	1,4% (2)	12,6% (17)	-11,2% (-17,1% a -5,3%)	S.S.	-9 (-6 a -19)
-Neumonía	10,6% (15)	3,0% (4)	+7,6% (1,8% a 13,4%)	S.S.	13 (56 a 7)
-Neuropatía periférica	1,4% (2)	11,9% (16)	-10,4 (-6,0 a -21,0%)	S.S.	-10 (-6 a -21)

(*) NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05

Calculadora de RAR y NNH o NND y sus IC 95 % de CASPe.

-Calculadoras/programas en web GENESIS:<http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/Calculadoras.htm>

Un resultado negativo en el NNH debe interpretarse como una mejora del grupo experimental frente al control en cuanto al perfil de seguridad para ese efecto adverso.

A la vista de los resultados, podemos establecer diferencias entre el estudio de fase 2 y el de fase 3. En el estudio OAK, el Atezolizumab muestra ser significativamente más seguro en prácticamente todos los efectos adversos comunes reportados, salvo en E.A. de cualquier grado reportados y los efectos adversos de especial interés.

En el fase 2 sin embargo, esas diferencias no sólo NO son significativas a favor del Atezolizumab, sino que además lo son en contra en la aparición de dolor musculoesquelético, neumonía e hiporexia. Este punto, que podría parecer una contraposición a los resultados del OAK, puede explicarse por el diseño del propio estudio, ya que la población en torno a 4 veces inferior del estudio POPLAR, puede hacer disminuir la potencia estadística del mismo.

Otros estudios sobre seguridad:

Se han publicado dos metanálisis donde se concluye que es ligeramente superior la incidencia de efectos adversos inmunorelacionados y neumonitis con inhibidores de PD-1 que con inhibidores de PD-L1,

- Khunger et al. Chest 2017⁽⁴¹⁾: Los inhibidores de PD-1/PD-L1, han mostrado actividad clínica significativa en el carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM). Se han incluido en el trabajo diecinueve ensayos clínicos (12 con inhibidores PD-1 [n = 3.232] y 7 con inhibidores PD-L1 [n = 1.806]). Se encontró que los inhibidores de PD-1 tienen una incidencia de cualquier grado de neumonitis mayor en comparación con los inhibidores de PD-L1 estadísticamente significativa (3.6%, IC 95%, 2.4% -4.9% vs 1.3%, IC 95%, 0.8% -1.9%, respectivamente; P=0.001). Los inhibidores de PD-1 también se asociaron con mayor incidencia de neumonitis grado 3 o 4 (1.1%, IC 95%, 0-6% -1.7% vs 0.4%, IC 95%, 0% -0.8%; P=0.02).

- Wu et al. Nature Scientific Report 2017⁽⁴²⁾: En este estudio, un total de 6.360 pacientes de 16 ensayos clínicos de fase II / III se analizaron para el metanálisis, para evaluar la incidencia global y el riesgo de neumonitis relacionada con inhibidores de PD-1 en pacientes con cáncer. La incidencia de neumonitis durante la inmunoterapia anti-PD-1 fue de 2.92% (IC 95%: 2.18-3.90%) para todos los grados y 1.53% (IC 95%: 1.15-2.04%) para neumonitis de alto grado. En comparación con la quimioterapia de rutina, los inhibidores de PD-1 fueron asociados con un aumento significativo del riesgo de neumonitis. En conclusión, los inhibidores de PD-1 fueron asociados con un mayor riesgo de neumonitis independientemente de la dosis, en comparación con agentes quimioterapéuticos. El riesgo de neumonitis asociado a anti-PD-1 es similar entre Nivolumab y Pembrolizumab.

6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

No se han realizado.

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

No se ha encontrado información adicional consultando fuentes secundarias a 16/12/17: (Institut català de farmacologia, checkthemeds, uptodate).

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales ³¹

Edad:

No se han encontrado diferencias en el perfil de seguridad del fármaco a nivel general en función de la edad (<65 o ≥65 años). Únicamente se han encontrado diferencias significativas en la variable "E.A. que conllevan retraso o cambio en la dosificación", siendo del 23,7% en <65 años y 27,2% en ≥65 años. No se dispone de datos en niños ni adolescentes.

Sexo:

Las diferencias en cuanto a género en el tratamiento con Atezolizumab son controvertidas. Si bien en los pacientes con carcinoma urotelial de vejiga, son las mujeres las que tienen una tendencia levemente más baja a experimentar AE, en el caso del CPNM la situación se invierte, y son ellas las que tienen una mayor tendencia. Si prestamos atención a los efectos adversos de especial interés, aquellos que llevan a la retirada del tratamiento son significativamente más frecuentes en hombres que en mujeres. En cualquier caso, en líneas generales el sexo no supone diferencias en seguridad.

Raza:

Del total de pacientes incluidos en los estudios de seguridad, el 84,8% eran caucásicos, 7,7% asiáticos, 2,2% raza negra y 5,3% otros. No se informa de diferencias en seguridad por este motivo.

Histología

No se encuentran diferencias significativas entre el 27,63% (n=452) de pacientes con histología escamosa y el 72,37% (n=1184) de pacientes con histología no escamosa.

Nivel de expresión de PDL-1:

Los resultados de seguridad estratificados en función de la expresión de PDL-1 ($\geq 1\%$ o $\geq 5\%$), son prácticamente idénticos entre todos los subgrupos. Sin embargo, existen diferencias importantes al analizar el subgrupo de pacientes con $< 1\%$ de expresión. En este subgrupo, los pacientes tienden a tener una menor incidencia y gravedad de EA, en comparación con el grupo de docetaxel.

Embarazo y lactancia:

Sin datos. Llegado el caso, debe considerarse la relación beneficio/riesgo de suspender la lactancia, y de utilizar el tratamiento durante el embarazo.

Sobredosis:

No se han descrito problemas de sobredosis. Se tiene constancia de dosis máximas de 20 mg/kg sin EA.

Geografía:

Los datos son consistentes entre los pacientes de distintas regiones.

Tabaco:

Existe una tendencia en el grupo de fumadores actuales o pasados, que tienen una mayor incidencia de EA graves frente a los no fumadores, tanto en carcinoma urotelial como en CPNM.

Interacciones:

Dado que Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal, aclarado principalmente por catabolismo debido a enzimas plasmáticas, no se esperan interacciones con medicamentos, salvo con los relacionados con el sistema inmune, dado su mecanismo de acción.

Conclusiones de seguridad:

Basándonos en los datos obtenidos de los ensayos pivotaes de CPNM, junto con los de los estudios en carcinoma urotelial, podemos asumir que Atezolizumab tiene un perfil de seguridad aceptable y bien descrito, que mejora en prácticamente todos los ítems al comparador directo (docetaxel), y con un perfil similar al de otras inmunoterapias, o incluso mejor en el caso de neumonitis^{22,23}. Ningún subgrupo parece tener una diferencia en cuanto a variables de seguridad que justifique su consideración particular.

El punto conflictivo del atezolizumab, común a las inmunoterapias mediadas por PDL-1, son las reacciones inmunológicas, entre las que podemos destacar el hipotiroidismo y la neumonitis. En cualquier caso, la inmensa mayoría de las reacciones inmunológicas fueron reversibles con la toma de corticosteroides, que fueron necesarios en 78/549 pacientes (14,2%). Únicamente 28 pacientes (1,3%), tuvieron que discontinuar el tratamiento por estos efectos, y 101 (4,7%), retrasar el ciclo o cambiar su dosificación.

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s		
	medicamento	
	Atezolizumab 1200mg/20 mL vial (Tecentriq®)	Docetaxel 160 mg/80mL vial
Precio unitario (PVL+IVA) * (1)	4.341,52€	182,92€
Posología	1.200 mg/ 21 días (1 vial)	75mg/m ² /21 días
Coste ciclo (3)	4.341,52€	182,92€
Coste tratamiento completo (4) (5)	21.056,38€	548,76€
Costes directos asociados ** (6)	119,30 €	1072,42 €
Coste global *** o coste global tratamiento/año	21.175,68 €	1621,18 €
Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia	+19.554,50	(Referencia)

**Costes directos asociados: Son costes que podemos considerar además del coste del medicamento estudiado. Por ejemplo otros medicamentos adicionales requeridos, pruebas de monitorización y laboratorio, pruebas de cribado (farmacogenética, biomarcadores...), material de infusión o manejo de complicaciones. Se tendrán en cuenta cuando sean relevantes.

***Suma del coste del tratamiento completo + costes directos asociados. En oncología el coste global se calculará según la media del nº de ciclos recibido (mediana si media no disponible) hasta progresión con cada medicamento.

****Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado

- (1) A fecha 17/04/2018 atezolizumab está comercializado en España. El precio utilizado en el análisis ha sido el utilizado extraído del BOT PLUS⁴³ Un vial de Atezolizumab de 1200 mg/20 mL tiene un coste de adquisición de 4.488,75€, al que hay que aplicar una reducción del 7,5% según el RDL 8/2010 (4.174,54€), y añadir el 4% de IVA; lo que supone un coste final de adquisición de 4.341,52€
- (2) Precio de docetaxel PVL+IVA, consultado en BOT PLUS⁴³. Cada vial tiene un coste de 182,92 €
- (3) El coste por ciclo del docetaxel, que se dosifica en función de la superficie corporal, se ha calculado teniendo en cuenta una SC de 1,7 m² y un peso de 70Kg ⁽²⁾. No reutilización de viales.
- (4) El coste total del tratamiento completo se ha calculado teniendo en cuenta la mediana de ciclos recibidos con atezolizumab y docetaxel en el ensayo clínico pivotal.
- (5) Mediana de ciclos: La media de ciclos recibidos tanto de docetaxel como de atezolizumab, no se expresa desglosada en el informe EPAR de la EMA, ni en la propia

publicación del estudio OAK, con lo que utilizamos la mediana de ciclos recibidos, extrapolándola del tiempo en tratamiento con cada fármaco, 3,4 meses (4,85 ciclos), en el caso del atezolizumab; y 2,1 meses (3 ciclos) para el docetaxel. Se realizará un análisis de sensibilidad posterior en el que, de manera similar al análisis efectuado por el NICE⁽³⁷⁾, se extrapolen la media de tratamiento con atezolizumab (7,78 meses) a ciclos recibidos (11,15 ciclos), en meses de 30 días. No seleccionamos este análisis como basal, ya que su cálculo de la media de ciclos recibidos de docetaxel se basa en una estimación propia del NICE, y no está extraída del estudio OAK.

(6) Costes directos asociados:

- En primer lugar, pese a la distinta conveniencia de ambos medicamentos (uno se infunde en 30 minutos y otro en 60), se estima en igual coste el hospital de día, ya que en todas las fuentes consultadas, el coste expresa por sesión. La diferencia en el número de infusiones tampoco se tendrá en cuenta dada la amplia variabilidad en el número de ellas.
- Para el cálculo de costes directos asociados, se tuvieron en cuenta los efectos secundarios de mayor impacto económico :

-Cálculo del coste de tratamiento de la **neutropenia inducida por fármacos**, teniendo en cuenta que la atezolizumab producía neutropenia en el 1,1% de los pacientes y docetaxel en un 14,7%. Coste consultado en la página web esalud.oblikue.com⁴⁴ [Consulta 08/02/2017]. Coste del tratamiento de la neutropenia: 4.766,61€. Para el grupo de tratamiento con atezolizumab→52,43€. Para el grupo de docetaxel→700,69 €

-Cálculo de **coste de tratamiento de la estomatitis**, en el grupo de pacientes en el brazo de tratamiento el 2,1% desarrolló estomatitis y en el grupo control el 10,2%. Coste consultado en la página web esalud.oblikue.com⁴⁴, [Consulta 08/02/2017]. Coste de tratamiento de estomatitis→3.191,01 €. Coste para el grupo de atezolizumab →67,01€; Para el grupo de docetaxel→325,48 €

-Cálculo de coste de tratamiento de la **neuropatía periférica**, en el grupo de pacientes en el brazo de tratamiento el 1% desarrolló NP y en el grupo control el 10%. Coste consultado en la página web esalud.oblikue.com⁴⁴, [Consulta 08/02/2017]. Coste de tratamiento de neuropatía periférica (grados leves)→462,46€. Coste para el grupo de Atezolizumab →4,62€; Para el grupo de docetaxel→46,2€

Para realizar la evaluación económica superior, así como la tabla inferior, se han tomado el supuesto de no reutilización de viales (ya que cada paciente utilizará en principio un vial completo de atezolizumab, y prácticamente uno completo de docetaxel (punto 3)).

Los autores advierten que, según los decimales que se consideren, la reproducción de estos cálculos puede variar.

7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

Se dispone de una evaluación farmacoeconómica del NICE³⁷, en la que se muestran censurados gran cantidad de los datos necesarios para la verificación de la evaluación económica. El análisis (de tipo coste-utilidad), muestra los siguientes datos:

En la evaluación, se propone una horquilla de entre £156,450/AVAC (176.560,20€) y £70,531/AVAC (79.597,11€); en función de los distintos modelos utilizados, umbrales que en cualquier caso, exceden los considerados convencionalmente como eficientes.

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

Coste Eficacia Incremental (CEI) Variables continuas							
		VARIABLE evaluada	Eficacia de Atezolizumab [IC95%]	Eficacia de Docetaxel [IC95%]	Diferencia de eficacia (IC95%)	Coste incremental	RCEI (IC95%)
Ritmeyer; A, et al ¹⁷ (OAK)	Principal	SG	13,8 (11,8-15,7) meses	9,6 (8,6-11,2) meses	4,2 (3,2- 4,5)	19.554,50€	Basal: 55.870€ Lím sup: 73.329,39€ Lím inf: 52.145,33€
Fehnrenbacher, L. et al ²¹ (POPLAR)	Principal	SG	12,6 meses (9,7- 16,4)	9,7 meses (8,6 -12,0)	2,9 meses (1,1-4,4)	19.554,50€	Basal: 80.937,5€ Lím sup: 213.477,07€ Lí, inf: 53.427,60€

Los datos de eficacia se extraen del apartado 4.1 y las de coste incremental o diferencial del apartado 7.1

Según los datos de eficacia del estudio OAK²⁹, y el coste incremental del medicamento calculado, el RCEI basal se situaría en torno a 55.870€, y teniendo en cuenta los intervalos de confianza en los resultados de la eficacia, el intervalo rondaría entre 73.329,39€ y 52.145,33€ por año de vida ganado.

Utilizando los datos de eficacia del ensayo POPLAR³¹, y el coste incremental del medicamento calculado (no calculamos un coste incremental diferente para el propio estudio, ya que al ser la población de estudio más pequeña, los costes directos asociados no serán tan fiables); el RCEI basal se situaría en 80.937,5€, y teniendo en cuenta los índices de confianza para la eficacia, el intervalo estaría entre: 213.477,07€ y 53.427,60€

Análisis de sensibilidad en el que se comprueba el impacto sobre el CEI de las variables sobre las que existe incertidumbre en el cálculo inicial

Coste Eficacia Incremental (CEI) Análisis de sensibilidad			
Variable	Rango de variación	CEI máximo	CEI mínimo
Coste del fármaco (Suponiendo un descuento del 50%) ¹	Coste basal del fármaco: -50%	55.870€ (basal)	25.789,42€
Uso de media agregada de ciclos recibidos. (Informe EPAR) ²	Media de ciclos recibida X=9,73 (16,5-2,96) CEI media (9,73 ciclos) = 115.880,54 €	(16,5 ciclos) 199.517,09€	(2,96 ciclos) 31.903,14€
Media del estudio pivotal (Según informe evaluación NICE) ³	Media de ciclos recibida X=11,3	135.338,57€	55.870€ (basal)
Subgrupo CT3/CI3 ⁴	Media de ciclos 16,5 Aumento mediana supervivencia 11.6 meses	55.87048€ (basal)	72.362,86€

Se realizaron 4 análisis de sensibilidad:

1.- En el primer análisis de sensibilidad, se partió del supuesto de un descuento final del 50% sobre el precio utilizado para la evaluación económica anterior, manteniendo el resto de las

variables del estudio constantes. En este caso, el vial de atezolizumab pasaría a costar 2.170,76€; y el RCEI sería de 25.789,76€.

2.- Para el segundo análisis de sensibilidad, en lugar de la mediana de ciclos del pivotal, se tuvo en cuenta la media de ciclos recibidos de atezolizumab, de manera agregada en todos los estudios clínicos en los que se ensayó el fármaco (n=1636 pacientes), no sólo en los pivotaes. La media fue de 9,73 ciclos, (IC95%±6,77). Para la media de ciclos de tratamiento de docetaxel (no publicada en el informe EPAR), se utilizó $x=4$, dato obtenido del informe del NICE, que establece esa cifra como la media de ciclos más habitual en el NHS. Manteniendo el resto de variables constantes, el RCEI sería en este caso de 115.880,54 € (con un rango entre 199.517,09€ y 31.903,14€). Este intervalo es de una gran magnitud, debido a las grandes diferencias entre los ciclos recibidos en los pacientes.

3.- En el tercer análisis de sensibilidad, tomamos como media de ciclos recibidos la utilizada en el informe del NICE, dato que no publicado en el informe EPAR. Para la media de ciclos recibidos de docetaxel, se utilizó el mismo dato que en el punto anterior. El resto de las variables permanecieron constantes. En este caso, el RCEI sería de en torno a 135.338,57€.

4.- En este caso, se ha tenido en cuenta el mayor aumento en la supervivencia del paciente (20,5 meses frente a 8,9 meses en el control), y se ha utilizado de media de manera consecuente, el margen mayor del número de ciclos recibidos de fármaco. El resto de variables permanecieron constantes. En este caso, el RCEI ascendería a 72.362,86€

Sobre los análisis de sensibilidad, cabe destacar la gran diferencia existente en el RCEI final con respecto al resultado del análisis basal, debido a las variaciones existentes entre la media y la mediana de ciclos recibidos. La razón de utilizar la mediana para el análisis basal se fundamenta en que es el único dato publicado en el estudio pivotal, siendo los demás datos o bien agregados de todos los estudios o datos no publicados.

Estimación del coste del tratamiento en situación de coste-eficacia

De acuerdo a la relación coste-efectividad e impacto presupuestario este fármaco se situaría en el cuadrante A: medicamentos con relación coste-efectividad (RCEI) claramente por encima del umbral y de impacto presupuestario alto.

Con el análisis efectuado, tomando como supuestos el precio publicado por NICE de adquisición del vial, y como supuestos teóricos los 21.000 y 30.000 €/AVAC, observamos que el CEI del medicamento, así como el impacto presupuestario estimado están muy por encima de los óptimos.

Manteniendo todas las variables constantes del análisis basal (mediana de ciclos, costes directos asociados al fármaco, coste del comparador, medianas de supervivencia...), excepto el coste de adquisición del medicamento, establecemos los siguientes niveles de precio para establecer el tratamiento como coste-efectivo:

Si consideramos el umbral 21.000 €/AVAC, el coste de un vial de 1.200 mg de atezolizumab debería ser: 1.800 €, (consideramos SG), siendo el coste incremental total para 0,35 años ganados unos 20.665,40 €.

En el caso de utilizar como umbral los 30.000€/AVAC, el coste estimado del vial de atezolizumab sería de unos 2.500€, siendo el coste incremental calculado para 0,35 años ganados 30.365,40€.

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

Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual

Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
32 (Total)	19.554,50€	4,2 meses	625.744,00€	134,4 meses ganados
11 (30% pacientes)	19.554,50€	4,2 meses	215.099,50€	46,2 meses ganados
No escamoso (8)	19.554,50€	4,2 meses	156.436,00€	33,6 meses ganados
Escamoso (24)	19.554,50€	4,2 meses	469.309,00€	100,8 meses ganados
CT3/CI3 (5)	69.950,28€	11,6 meses	349.751,4€	58 meses ganados

Nota: Pueden añadirse más filas, para expresar los resultados por subgrupos de pacientes o si se restringen las condiciones de uso. En este caso serán diferentes el nº anual de pacientes, la diferencia de eficacia y por tanto el impacto económico anual y las unidades de eficacia anuales.

Para el cálculo de la población diana en Andalucía, se han tenido en cuenta los datos del proceso asistencial integrado de cáncer de pulmón, con fecha de actualización de Diciembre de 2014. Según este, se estiman un total de 3.850 nuevos casos por año. Suponiendo que el 80%^(3,31) son CPNM, se reducirían a 3.080 pacientes, siendo únicamente el 70% localmente avanzados o metastáticos⁽⁹⁾ (2.156 pacientes/año). De esos pacientes, sólo son candidatos a tratamiento quimioterápico sistémico un 64%⁽⁴⁵⁾, quedando unos 1.379,84 pacientes en tratamiento en primera línea. De ellos, se estima que sólo serán candidatos a recibir una segunda línea de tratamiento en torno a un 30%⁽⁴⁶⁾, quedándonos unos 414 pacientes.

Por extrapolación, para un hospital de 1060 camas, que atiende a una población de 645.000 personas, tendríamos una población diana de 31-32 pacientes.

No se han detectado costes adicionales para el hospital en otros aspectos derivados del fármaco.

Se ha calculado el impacto presupuestario teniendo en cuenta:

- 1.- Que se trataran el 100% de los candidatos
- 2.- Que se trataran sólo el 30% de los candidatos, al haber otras alternativas de tratamiento
- 3.- Que se trataran sólo las histologías no escamosas. (Siguiendo las proporciones del e. pivotal)
- 4.- Que se trataran sólo los escamosos (Siguiendo las proporciones del e. pivotal)
- 5.- Que se trataran sólo los pacientes con un nivel de PDL-1 CT3/CI3

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

Al ser un fármaco de uso hospitalario, no aplica.

7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en Andalucía, coste estimado anual y unidades de eficacia anual

Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
Total (414)	19.554,50€	4,2 meses	8.095.563,00€	1.738,8 meses ganados
30% pacientes (124)	19.554,50€	4,2 meses	2.424.758,00€	520,8 meses ganados
No escamoso (108)	19.554,50€	4,2 meses	2.111.886,00€	453,6 meses ganados
Escamoso (306)	19.554,50€	4,2 meses	5.983.677,00€	1.285,2 meses ganados
CT3/CI3 (70)	69.950,28€	11,6 meses	4.896.519,60€	812 meses ganados
Informe SEOM ³⁶ Atezolizumab	19.554,50€	4,2 meses	31.658.735,50€	6.799,8 meses ganados

(1.619)(*)				
Nota: Pueden añadirse más filas, para expresar los resultados por subgrupos de pacientes o si se restringen las condiciones de uso. En este caso serán diferentes el nº anual de pacientes, la diferencia de eficacia y por tanto el impacto económico anual y las unidades de eficacia anuales.				

*.- En el último caso, se ha estimado la población diana en función de la estimada para la población nacional en el informe SEOM (9000 pacientes), teniendo en cuenta la proporcionalidad de habitantes entre Andalucía (8.379.820 habitantes), y España (46.572.132), según datos del INE.

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

8.1 Descripción de la conveniencia

El medicamento se administra de forma trisemanal (c/21 días), mediante una infusión de 60 minutos en hospital de día. Si se tolera bien la primera perfusión, las perfusiones posteriores pueden administrarse durante 30 minutos

8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

No aplica.

9. AREA DE CONCLUSIONES.

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

EFICACIA

Variable de mayor relevancia clínica en la patología estudiada

- En los resultados mostrados en el estudio OAK, el grupo de tratamiento con atezolizumab consiguió una mediana de supervivencia global de 13,8 meses [IC95% 11,8-15,7], frente al comparador docetaxel, 9,6 meses [IC95% 8,6-11,2], lo que supone una ganancia de 4,2 meses (3,2- 4,5); con HR:0,73 [0,62-0,87] P<0,001.

Otras variables

-El fármaco está situado en terapéutica al mismo nivel que competidores como pembrolizumab y nivolumab.

- En este caso, pembrolizumab 2 mg/kg consigue una supervivencia global en términos generales de 10,4 meses y pembrolizumab 10 mg/kg de 12,7 meses vs 8,5 docetaxel [HR 0,71 (0,58-0,88) y 0,61 (0,49-0,75) respectivamente] [2], similar al beneficio obtenido con atezolizumab (HR: 0,73; 0,62-0,87)
- En los subgrupos con mayor expresión de PD-L1 (TPS ≥50%), también se mostró mayor beneficio con pembrolizumab en supervivencia global en ambas posologías, llegando a ser para pembrolizumab 2 mg/kg de 14,9 meses y para pembrolizumab 10 mg/kg de 17,3 meses vs. 8,2 docetaxel [HR: 0,54 (0,38-0,77) y 0,50 (0,36-0,70) respectivamente] [2]. Sin ser directamente comparable, atezolizumab también muestra una mejora de la eficacia en pacientes con TC3/IC3 (0,41; 0,27-0,64)

-En función de la histología, no parece haber diferencias significativas en el escamoso entre pembrolizumab (HR:0,74; 0,50-1,01), y atezolizumab (HR: 0,73; 0,54-0,98), ni en la histología no escamosa, pembrolizumab HR: 0,63 (0,50-0,79) vs atezolizumab HR: 0,73 (0,60-0,89).

- Por otro lado, nivolumab 3 mg/kg administrado cada 14 días en pacientes con histología no escamosa proporciona una supervivencia global 12.19 meses vs 9.36 meses docetaxel [HR 0.73(0.59-0.89)](ensayo de fase 3 aleatorizado frente a docetaxel (CA209057))⁽⁴⁷⁾ y en el caso de pacientes con histología escamosa consigue una supervivencia global de 9.23 meses vs 6.01 docetaxel [HR: 0.59 (0.43-0.81)] (Ensayo de fase 3 aleatorizado frente a docetaxel (CA209017))⁽⁴⁸⁾.

-En pacientes con adenocarcinoma y progresión < 9 meses desde el inicio de primera línea, nintedanib/docetaxel también obtiene resultados similares. HR: 0,75 (0,60-0,92)

Relevancia clínica

El fármaco aporta una ganancia media de 4,2 meses de vida frente al comparador directo: docetaxel. Dada la mejora en la supervivencia global (variable principal), y en la calidad de vida (efectos secundarios mucho menos relevantes que quimioterápicos clásicos), consideramos el fármaco como una innovación relevante (nivel B-1).

Subpoblaciones

Existe un subgrupo poblacional, TC3/IC3, en el que la eficacia se muestra mayor que en el resto: HR: 0,41 (0,27-0,64) , frente al HR: 0,73 [0,62-0,87] de la población global, tanto en la histología escamosa como en la no escamosa. Esta diferencia se acentúa dentro del subgrupo para la histología no escamosa (HR: 0,35), frente a la histología escamosa (HR: 0,57). En el resto de subgrupos no se han encontrado grandes diferencias.

Limitaciones

En los ensayos clínicos pivotaes del fármaco, encontramos la limitación de no utilizar como comparador directo otras inmunoterapias como el pembrolizumab, que se posiciona como su competidor directo, o el nintedanib+docetaxel en la histología de adenocarcinoma.

SEGURIDAD

Atezolizumab es un fármaco con un perfil de seguridad bastante aceptable. En líneas generales, la inmunoterapia suele ser bastante mejor tolerada que los quimioterápicos clásicos, con menos efectos secundarios y de menor relevancia clínica. En concreto, atezolizumab presenta como efectos secundarios más comúnmente reportados (Cualquier grado) fueron: fatiga (35,3%), hiporexia (25,3%), tos (22,8%), náuseas (22,5%), disnea (21,3%), resfriado (18,9%), diarrea (18,5%), fiebre (18,1%), vómitos (14,8%), artralgia (14,2%), dorsalgia (14,0%), astenia (13,7%), anemia (13,4%), prurito(11,3%), rash (10,5%) y cefalea (10,0%).

Los efectos secundarios graves (grado3-4), fueron poco comunes, destacando: disnea (3,6%), anemia (3,8%), fatiga (3,3%), hiponatremia (2,8%) y neumonía (3%)

Subpoblaciones

No se han detectado subgrupos de edad, raza, sexo, función renal u hepática, etc; que condicionen el uso del fármaco en la población general ni supongan riesgo en su utilización.

ADECUACIÓN

La evolución de las inmunoterapias en los últimos años ha supuesto un avance en el tratamiento de diversos tipos de cáncer, incluyendo el CPNM. Actualmente, parece necesario evaluar los

niveles de expresión de PD-1 y PDL-1 de los pacientes, si no como factor que condicione la selección de la segunda línea de tratamiento en la mayoría de los casos, sí al menos como indicador pronóstico, ya que los altos niveles de expresión cursan con mejores resultados en el uso de estos fármacos.

COSTE

Para la evaluación del coste y análisis coste eficacia, se ha tenido en cuenta el coste de adquisición de los viales obtenido en BOT PLUS, teniendo en cuenta la reducción de precio del 7,5% del RDL 08/2010, y el 4% de IVA (4.341,52€), y los datos de eficacia y seguridad del ensayo pivotal OAK. Utilizando estos datos, hemos obtenido un ratio coste eficacia incremental basal de 55.870€, con un intervalo de confianza 95% de entre 73.329,39€/AVAC-52.145,33€/AVAC.

Estos datos podrían ser superiores dado que han sido obtenidos mediante el uso de medianas de número de ciclos de tratamiento en lugar de medias, que no han sido publicadas. Utilizando una media dada por el NICE, el RCEI podría ascender hasta 135.338,57€/AVAC.

En cualquier caso, estas cifras quedan abiertamente por encima de los umbrales considerados clásicamente como niveles para considerar la alternativa coste/eficaz (21.000€/AVAC o 30.000€/AVAC). El precio del tratamiento quedaría por debajo de los 30.000€/AVAC (25.789,76€/AVAC) siempre que se redujera aproximadamente al 50%

Según el análisis efectuado, para considerar el fármaco como una alternativa coste-eficaz, el precio del vial debería rondar los 1.800€ para los 21.000€/AVAC y 2.500€ si consideramos el nivel de 30.000€/AVAC.

El impacto económico en la comunidad autónoma de Andalucía vendrá condicionado por varios factores, en función de si se decide tratar a todos los pacientes que experimentan beneficio, o sólo a aquellos que experimenten un mayor beneficio. Para el primer caso, hemos calculado un impacto presupuestario de 8.095.563,00€, si bien si sólo se trataran los pacientes que más se benefician con el tratamiento (CT3/C13), sería significativamente menor.

Por otro lado, el uso de la media de ciclos de tratamiento en lugar de la mediana, arrojaría un impacto presupuestario significativamente más elevado.

Por último, el cálculo de la población diana según la SEOM, es aproximadamente el triple del obtenido en nuestro análisis, con lo que también multiplicaría el impacto.

9.2 Decisión

La propuesta de los autores es C-2: El medicamento es de una eficacia y seguridad comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además, no aporta ninguna mejora en la relación coste-efectividad. Sin embargo, se estima que su incorporación a los procedimientos de compra podría suponer ventajas en la gestión. Por tanto, **SE INCLUYE EN LA GUÍA COMO EQUIVALENTE TERAPÉUTICO** a las opciones existentes, por lo que el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones.

Atezolizumab puede considerarse una opción terapéutica en pacientes con CPNM avanzado o metastásico tras quimioterapia previa basada en platino, con ECOG 0-1 y sin metástasis activas.

9.3 Condiciones de uso

CRITERIOS GENERALES DE PROTOCOLIZACIÓN PARA EL USO DE ATEZOLIZUMAB:

A. En pacientes con ECOG 0 o 1, sin metástasis cerebrales activas, con tratamiento quimioterápico previo con platino, sin mutaciones EGFR/ALK/ROS-1:

- Pacientes con histología escamosa y PD-L1 <1% o negativo o desconocido: nivolumab o atezolizumab según la pauta autorizada en esta indicación.
- Pacientes con histología escamosa y PD-L1 >1%: nivolumab, pembrolizumab o atezolizumab según la pauta autorizada para cada uno de ellos en esta indicación. Se seleccionará el de menor coste de tratamiento.
- Pacientes con histología no escamosa y PD-L1 <1% o negativo o desconocido: nivolumab o atezolizumab según la pauta en esta indicación.
- Pacientes con histología no escamosa y PD-L1 >1%: nivolumab, pembrolizumab o atezolizumab según la pauta autorizada para cada uno de ellos en esta indicación. Se seleccionará el de menor coste de tratamiento.

En el caso de los adenocarcinomas si la expresión de PD-L1 \leq 10% se priorizará su empleo en pacientes que no presenten factores de riesgo de supervivencia muy reducida esto es: progresión como mejor respuesta al tratamiento previo o menos de 3 meses entre el final del tratamiento de doblete con platino y la progresión junto con alta carga tumoral y PS (ECOG) >0.

B. Los pacientes que además de los mencionados criterios presenten mutaciones en el EGFR/ALK/ROS-1, siempre deberán haber recibido una terapia específica para estas mutaciones antes de ser considerados candidatos a recibir un anti-PD-1 o anti-PD-L1 y no ser candidatos a ningún tratamiento dirigido que reportara a priori un mayor beneficio para el paciente.

10. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V, Santos B. Grupo de Evaluación de Novedades y Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos (MADRE). Versión 4.0. Madrid: SEFH (ed.): 2013. ISBN: 978-84-695-7629-8. Disponible en <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html>
- (2) Ortega Eslava A, Marín Gil R, Fraga Fuentes MD, López-Briz E, Puigventós Latorre F (GENESIS-SEFH). Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Guía práctica asociada al programa MADRE v4.0. Madrid: SEFH (ed.): 2016. ISBN: 978-84-617-6757-1. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis>
- (3) Información sobre tipos de cáncer [página web]. Madrid: SEOM; 2017 [Actualizado: 22/02/2017; Consultado el 05/10/2017]. Disponible en: <https://www.seom.org/es/info-sobre-el-cancer/cancer-de-pulmon?start=1#content>
- (4) Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. Vol. 10, Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. United States; 2015. p. 1240–2. DOI:10.1097/JTO.0000000000000663
- (5) Acerca del cáncer de pulmón no microcítico [página web]. USA: American Cancer Society; 2017 [Consultado el 05/10/2017]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon-no-microcitico/acerca/estadisticas-clave.html>
- (6) Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [página web]. Lyon: International Agency for Research on Cancer. World Health Organization; 2017 [Consultado el 05/10/2017]. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/summary_table_pop_sel.aspx
- (7) Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quiros JR, Rojas D, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. Clin Transl Oncol. 2017 Jul;19(7):799–825. DOI:10.1007/s12094-016-1607-9
- (8) Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa [página web]. España: Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN); 2014 [Consultado 05/10/2017]. Disponible en: http://redcan.org/es/download_file.cfm?file=257&area=196
- (9) Comité Central de Tumores. Subcomité de Cáncer de Pulmón. Protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de pulmón [página web]. Córdoba: H. Universitario Reina Sofía; 2005 [Consultado 05/10/2017]. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs3/fileadmin/user_upload/area_medica/comite_tumores/cancer_pulmon.pdf
- (10) Eurocare-5. European cancer registry based study on survival and care of cancer patients [página web]. Roma: Eurocare; 2017 [Consultado 05/10/2017]. Disponible en: <http://www.eurocare.it/Eurocare5/ResultsEU5/tabid/90/Default.aspx>
- (11) Instituto nacional de estadística. Fallecidos por cáncer en España 2014 [Base de datos en Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2017 [Consultado 05/10/2017]. Disponible en: http://www.ine.es/infografias/infografia_fallecidos_cancer.pdf
- (12) Castañeda, I; Martínez-Brocal, I; Alegre, E; Marín, R. NIVOLUMAB en cáncer de Pulmón no microcítico de células escamosas metastásico en segunda línea de tratamiento. Informe génesis [página web]. Madrid: Génesis-SEFH; 2015 [Consultado 05/10/2017]. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/Nivolumab_CPNMescamoso_GFTHA_11_2016.doc

- (13) Herder GJM, Agulnik J, Amadori D, Chin M, Chouaid C, Ek L, et al. Describing treatment, treatment outcomes, resource use and quality of life of advanced NSCLC patients - the LUNg Cancer Economics and Outcomes Research (LUCEOR) studies. *J Thoracic Oncol.* 2011 June 6(6): S1404-S1405.
- (14) Chouaid C, MITKhell PLR, Agulnik J, Herder GJM, Lester JF, Vansteenkiste J, et al. Health-related quality of life in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *Value in Health* 2012 15: A227.
- (15) Trippoli S, Vaiani M, Lucioni C, Messori A. Quality-of-life Study Group of the Master 2 Project in Pharmacoeconomics. Quality of life and utility in patients with non-small cell lung cancer. *Pharmacoeconomics* 2001;19(8):855-63.
- (16) Isla D, González-Rojas N, Nieves D, Brosa M, Finnern HW. Treatment patterns, use of resources, and costs of advanced non-small-cell lung cancer patients in Spain: results from a Delphi panel. *Clin Transl Oncol.* 2011 Jul;13(7):460-71.
- (17) NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-small cell lung cancer. NCCN Evidence Blocks [página web]. V.8. 2017 [Consulta Octubre 2017]. Disponible en: <http://www.nccn.org/>
- (18) Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Giaj Levra M, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016. 27 (Supplement 5): v1–v27.
- (19) Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2016 Sep;27(suppl 5):v1–27.
- (20) Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Perez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England).* 2016 Apr;387(10027):1540–50. DOI:10.1016/S0140-6736(15)01281-7
- (21) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro información online de medicamentos (CIMA). Ficha técnica del medicamento: Keytruda® [página web]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2015 [Consultado 03 de Noviembre de 2017]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151024002/FT_1151024002.pdf
- (22) Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Jul;373(2):123–35. DOI:10.1056/NEJMoa1504627
- (23) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro información online de medicamentos (CIMA). Ficha técnica del medicamento: Opdivo® [página web]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2015 [Consultado 03 de Noviembre de 2017]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151014001/FT_1151014001.pdf
- (24) Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet (London, England).* 2017 Jan;389(10066):255–65. DOI:10.1016/S0140-6736(16)32517-X
- (25) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro información online de medicamentos (CIMA). Ficha técnica del medicamento: Cyramza® [página web]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2015 [Consultado 03 de Noviembre de 2017]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114957001/FT_114957001.pdf
- (26) Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Oct;373(17):1627–39. DOI:10.1056/NEJMoa1507643

- (27) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro información online de medicamentos (CIMA). Ficha técnica del medicamento: Vargatef® [página web]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2014 [Consultado 03 de Noviembre de 2017]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114954003/FT_114954003.html.pdf
- (28) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro información online de medicamentos (CIMA). Ficha técnica del medicamento: Alimta® [página web]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2008 [Consultado 03 de Noviembre de 2017]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/04290002/FT_04290002.pdf
- (29) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro información online de medicamentos (CIMA). Ficha técnica del medicamento: Taxotere® [página web]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2010 [Consultado 03 de Noviembre de 2017]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/95002005/FT_95002005.html.pdf
- (30) U.S. Food & Drug Administration. FDA Approved Drug Product. Tecentriq® Label Information.[página web]. Silver Spring (MD): U.S. Food & Drug Administration; 2016 [Consultado en Noviembre 2017]. Disponible en: www.accessdata.fda.gov
- (31) Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea del Medicamento. European Public Assessment Report [EPAR]: Tecentriq® [página web]. Londres: Agencia Europea del Medicamento; 2017 [Consultado Diciembre 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/004143/WC500235781.pdf
- (32) Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanzetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* (London, England). 2016 Apr;387(10030):1837–46. DOI:10.1016/S0140-6736(16)00587-0
- (33) Expósito J, Hernández J, Fernández A, Briones E. Evaluación de las prácticas y del coste efectividad de los tratamientos quimioterápicos en pacientes oncológicos avanzados. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Informe de Evaluación 2/2003).
- (34) Ferguson JS, Summerhayes M, Masters S, Schey S, Smith IE. New treatments for advanced cancer: an approach to prioritization. *Br J Cancer*. 2000 Nov;83(10):1268–73. DOI: 10.1054/bjoc.2000.1406
- (35) U.S. Food & Drug Administration. VENTANA PD-L1 (SP142) [página web]. Silver Spring (MD): U.S. Food & Drug Administration; 2016 [Consultado el 16/12/17]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf16/P160002c.pdf
- (36) Sociedad Española de Oncología Médica. Informe de Evaluación SEOM de atezolizumab (Tecentriq®) para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo y en los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o tumores ALK positivos que hayan recibido adicionalmente una terapia dirigida [página web]. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica; 2018 [consultado 14/04/2018]. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_SEOM_ATEZOLIZUMAB_Pulmon.pdf
- (37) National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Single Technology Appraisal. Atezolizumab for treating non-small-cell lung cancer after platinum-based chemotherapy [página web]. UK: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 15 julio 2017 [Consultado Diciembre 2017]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk>
- (38) Vansteenkiste J, Wauters E, Park K, Rittmeyer A, Sandler A, Spira A. Prospects and progress of atezolizumab in non-small cell lung cancer. *Expert Opin Biol Ther*. 2017 Jun;17(6):781-789.
- (39) Rossi A, Maione P, Santabarbara G, Sacco PC, Casaluze F, Sgambato A, et al. The safety of second-line treatment options for non-small cell lung cancer. *Expert Opin Drug Saf*. 2017 Apr;16(4):471-479

(40) Sgambato A, Casaluce F, Gridelli C. The role of checkpoint inhibitors immunotherapy in advanced non-small cell lung cancer in the elderly. *Expert Opin Biol Ther.* 2017 May;17(5):565-571.

(41) Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V, Hernandez AV, Mazzone P, Stevenson J, et al. Incidence of Pneumonitis With Use of Programmed Death 1 and Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials. *Chest* 2017; 152(2):271-281. DOI:10.1016/j.chest.2017.04.177

(42) Wu J, Hong D, Zhang X, Lu X, Miao J. PD-1 inhibitors increase the incidence and risk of pneumonitis in cancer patients in a dose-independent manner: a meta-analysis. *Nature Scientific Report* 2017 Mar 8;7:44173. DOI:10.1038/srep44173

(43) Bot Plus Web [Base de datos en internet]. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2002-[Consultado: Febrero 2018]. Disponible en <https://botplusweb.portalfarma.com>

(44) Base de datos de costes sanitarios españoles: eSalud [Base de datos en Internet]. Barcelona: Oblikue Consulting, S.L; 2007- [Consultado: Febrero 2018]. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes/>

(45) Royal College of Physicians. National Lung Cancer Audit annual report 2016 (for the audit period 2015) [página web]. London: Royal College of Physicians; January 2017 [Consultado 15/11/2017]. Disponible en: https://www.hqip.org.uk/public/cms/253/625/19/707/NLCA2016AnnualReport_WEB.pdf?realName=BvucDF.pdf&v=0

(46) Leighl, NB; Shepherd, FA; Kwong, R; Burkes RL; Feld, R; Goodwin PJ. Economic Analysis of the TAX 317 Trial: Docetaxel Versus Best Supportive Care as Second-Line Therapy of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 20, no. 5 (March 2002) 1344-52.

(47) Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Oct 22;373(17):1627-39. DOI:10.1056/NEJMoa1507643

(48) Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Jul 9;373(2):123-35. DOI:10.1056/NEJMoa1504627

11. ANEXOS

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?	No	A pesar de que el docetaxel ha sido el tratamiento de referencia para el CPNM en segunda línea durante largo tiempo, coincidimos con el NICE ³⁶ en no compartir el utilizar el fármaco pembrolizumab como control, ya que es en la actualidad el competidor directo en el nicho terapéutico estudiado (Al menos en tumores que expresen PD-L1)
¿Son importantes clínicamente los resultados?	Sí.	A pesar de que la mejora en supervivencia global no constituye un avance importante (4,2 meses), otorgamos al fármaco un valor terapéutico B-1 de relevancia clínica, en la escala de Expósito et al.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	Sí	Las variable primaria SG, así como las secundarias SLP, ORR, y las mediciones de seguridad, son las utilizadas en la práctica habitual
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	No.	El criterio de exclusión de pacientes metastáticos evita la completa equiparación de los pacientes reales a los del ensayo clínico.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	Sí	La práctica asistencial ensayada es factible, la pauta ensayada del fármaco la autorizada, y el seguimiento clínico de los pacientes el habitual.
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	NA	

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:** Lorenzo Villalobos Torres
- **Institución en la que trabaja:** Hospital San Juan de Dios de Ciempozuelos
- **Institución que le vincula al informe.** GHEMA

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autor/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 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 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)
 Ninguno de los anteriores

FECHA 18/09/2018 **LVT** **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:** María Espinosa Bosch
- **Institución en la que trabaja:** Hospital Regional de Málaga
- **Institución que le vincula al informe.** GHEMA

Participación en el informe de evaluación como:

2-Tutor/a X

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 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 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)
 Ninguno de los anteriores

FECHA 18/09/2018

MEB

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:** Juan Carlos Del Río Valencia
- **Institución en la que trabaja:** Hospital Regional de Málaga
- **Institución que le vincula al informe.** GHEMA

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autor/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 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 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)
 Ninguno de los anteriores

FECHA 18/09/2018 **JCRV** **FIR**

2. DARATUMUMAB en combinación con lenalidomida-dexametasona en Mieloma Múltiple en pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo

AUTORES:

M^a Beatriz Contreras Rey
M^a José Gimeno Jordá
Emilio J. Alegre del Rey

**INFORMES DE EVALUACIÓN DE
MEDICAMENTOS**

2018

**Grupo Hospitalario de Evaluación de
Medicamentos de Andalucía**

DARATUMUMAB en combinación con lenalidomida-dexametasona

o

bortezomib-dexametasona

en Mieloma Múltiple en pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Noviembre 2017
(Revisado febrero 2018)

ISBN: 978-84-09-05916-4
Depósito legal: H-282-2018

ÍNDICE:

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	5
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares.....	9
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.....	12
4.1 Mecanismo de acción.....	12
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.	12
4.3 Posología, forma de preparación y administración.	12
4.4 Utilización en poblaciones especiales.	14
4.5 Farmacocinética.	14
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.....	15
5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada	15
5.1.b Variables utilizadas en los ensayos	15
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos	17
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados	23
5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas	30
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones	32
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas.....	32
5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)	34
5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas.....	34
5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia	40
5.4 Evaluación de fuentes secundarias.....	43
5.4.1 Guías de Práctica clínica.....	43
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes	44
5.4.3 Opiniones de expertos	45
5.4.4 Otras fuentes.....	45
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD	45

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica	45
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos	46
6.2 Ensayos Clínicos comparativos.	52
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad	52
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales.....	52
7. AREA ECONÓMICA	54
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental	54
7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados	57
7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios.....	59
7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital.....	61
7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.	62
7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal	62
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.	62
8.1 Descripción de la conveniencia.....	62
8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento.....	62
9. AREA DE CONCLUSIONES.....	62
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas.....	62
9.2 Decisión	64
9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)	64
9.4 Plan de seguimiento.....	66
10. BIBLIOGRAFÍA.....	66

Glosario:

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
 AUC: área bajo la curva
 AVAC: años de vida ajustados por calidad
 β_2 M: β_2 microglobulina
 BOR: bortezomib
 CFZ: carfilzomib
 CHMP: *Committee for Medicinal Products for Human Use*
 CI: *confidence interval* (intervalo de confianza)
 CR: *complete response* (respuesta completa)
 DARA: daratumumab
 DE: desviación estándar
 DEX: dexametasona
 ELO: elotuzumab
 EMA: *European Medicines Agency*
 ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*
 EPAR: *European Public Assessment Report*
 EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 FDA: *Food and Drugs Administration*
 HDAC: histona deacetilasa
 HR: hazard ratio
 IMiD: agente inmunomodulador
 IMWG: *International Myeloma Working Group*
 ICER: *Institute for Clinical and Economic Review*
 INE: Instituto Nacional de Estadística
 IP: inhibidor del proteasoma
 IPT: Informe de Posicionamiento Terapéutico
 IRR: *infusion related reaction* (reacción relacionada con la perfusión; RRP)
 ISS: *International Staging System*
 ITT: *intention-to-treat*
 IV: intravenoso
 IX: ixazomib
 LEN: lenalidomida
 LoDEX: dexametasona a bajas dosis
 mAb: anticuerpo monoclonal
 MM: mieloma múltiple

MRD: *minimal residual disease* (mínima enfermedad residual)
NA: no alcanzado
NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*
ORR: *overall response rate* (tasa de respuesta global)
OS: *overall survival* (supervivencia global)
PAN: panobinostat
PFS: *progression-free survival* (supervivencia libre de progresión)
POM: pomalidomida
RRP: reacciones relacionadas con la perfusión
SC: subcutáneo
TTP: *time-to-progression* (tiempo hasta progresión)
VGPR: *very good partial response* (muy buena respuesta parcial)

Revisado por el Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA).

Citar este informe como: Contreras Rey MB, Gimeno Jordá MJ, Alegre del Rey EJ. DARATUMUMAB en combinación con lenalidomida-dexametasona en Mieloma Múltiple en pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo. Informe de evaluación para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Noviembre 2017 (revisado febrero 2018).

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: Daratumumab

Indicación clínica solicitada: Mieloma múltiple en recaída/refractario en pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo.

Autores / Revisores: María Beatriz Contreras Rey, María José Gimeno Jordá, Emilio Jesús Alegre del Rey.

Tipo de informe: Original

Declaración de conflicto de intereses de los autores: 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.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

3.1 Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico: Daratumumab

Nombre comercial: Darzalex®

Laboratorio: Janssen Cilag

Grupo terapéutico. Denominación: Antineoplásicos, anticuerpos monoclonales.

Código ATC: L01XC24

Vía de administración: Perfusión intravenosa

Tipo de dispensación: Hospitalaria

Información de registro: Centralizado. Medicamento huérfano (17/07/2013).

Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL notificado
Vial 100 mg / 5 mL	1	711286	586,02 €
Vial 400 mg / 20 mL	1	711285	2380,73 €

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Descripción del problema de salud

Definición	El mieloma múltiple (MM) es un tipo de cáncer que se produce por una degeneración maligna de las células plasmáticas, que se encuentran normalmente en la médula ósea. Las células plasmáticas forman parte del sistema inmune y en el mieloma producen gran cantidad de un tipo de anticuerpos llamados paraproteínas (proteína M), que carecen de la capacidad de combatir las infecciones e impiden la formación de anticuerpos normales. La medida de estas paraproteínas proporciona información para el diagnóstico y control del mieloma.
Principales manifestaciones clínicas	Los problemas más comunes son dolor y fracturas óseas, cansancio (debido a la anemia), infecciones frecuentes o recurrentes (tales como neumonías, o infecciones de la zona urinaria), daño renal e hipercalcemia.
Incidencia y prevalencia	Representa aproximadamente el 1% de todas las neoplasias y un 10% de todas las neoplasias hematológicas. Es la segunda neoplasia hematológica en Estados Unidos. En la Unión Europea se diagnostican alrededor de 33.000 nuevos casos cada año. La mediana de edad de los pacientes al diagnóstico es de 65 años ¹ , y se observa más en hombres que en mujeres. La incidencia de MM en España es de 3,5 casos por cada 100.000 habitantes (datos 2012) ² . En el año 2015, en España, hubo 1.812 defunciones por MM ³ .
Evolución / Pronóstico	El MM tiene un curso típico caracterizado por una fase crónica que dura varios años con sucesivas recaídas que conducen a una fase terminal agresiva. La supervivencia de estos pacientes ha aumentado en la última década con la introducción en el arsenal terapéutico de agentes inmunomoduladores e inhibidores del proteasoma, pero a pesar de los últimos avances en el tratamiento el MM continúa siendo rara vez curable. Con el tiempo, la mayoría de pacientes experimentarán alguna recaída. Con cada recaída, la posibilidad de respuesta y la duración de la misma decrecen. Por último, la enfermedad puede volverse refractaria. La mediana de supervivencia en la era anterior a la quimioterapia era de cerca de 7 meses. Después de la introducción de la quimioterapia el pronóstico mejoró significativamente, con una mediana de supervivencia de 24 a 30 meses y una supervivencia a 10 años del 3%. Se mejoró el pronóstico debido a la introducción de nuevas terapias, como corticoides, talidomida, lenalidomida, bortezomib y trasplante autólogo y alogénico de células madre, con medianas de supervivencia que actualmente superan los 45 a 60 meses. Datos del período 2006-2012 en Estados Unidos mostraban una supervivencia a 5 años del 48,5% de los pacientes ⁴ . Aunque se puede alcanzar la remisión, no es extraño que los pacientes vayan pasando sucesivamente por todas las líneas de tratamientos, no existiendo cura para la enfermedad ¹ . Los pacientes en recidiva, en general tienen mal pronóstico y actualmente escasas opciones terapéuticas. En un análisis reciente los pacientes con MM refractarios a

	bortezomib y en recaída, refractarios o no, candidatos a un inmunomodulador (IMiD) (talidomida o lenalidomida) tenían datos de supervivencia global de 9 meses ⁵ .
Grados de gravedad / Estadaje	<p>Los diferentes tipos de mieloma se basan en el tipo de inmunoglobulina (paraproteína) producida en la célula del mieloma. El 65% de los pacientes de mieloma tienen el tipo IgG, siendo el segundo tipo más común el mieloma IgA. Los tipos IgM, IgE, e IgD tienen una incidencia menor.</p> <p>La clasificación más común es la de Durie y Salmon⁶, que separa el mieloma en tres estadios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estadio I: se cumplen todos los puntos siguientes: hemoglobina > 10 g/dL, calcio sérico normal o ≤ 12 mg/dL, serie ósea normal y cantidad de paraproteína baja. - Estadio II: pacientes que no cumplen los criterios de estadio I ni III. - Estadio III: se cumplen uno o más de los puntos siguientes: hemoglobina < 8,5 g/dL, calcio sérico > 12 mg/dL, lesiones óseas avanzadas y cantidad de paraproteína alta. <p>Cada uno de estos tres estadios se puede subclasificar en A o B en función de la alteración renal: subgrupo A si la creatinina sérica es < 2 mg/dL, y B si es ≥ 2 mg/dL.</p> <p>A pesar de su utilidad, este sistema, no tiene en cuenta algunos factores importantes como la β_2 microglobulina (β_2M). Se ha desarrollado un nuevo sistema internacional de estadaje para mieloma (<i>International Staging System, ISS</i>)⁷ en el que se observan dos parámetros, la β_2M y la albúmina. En función del nivel de cada una se distinguen tres estadios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estadio I: $\beta_2M < 3,5$ mg/L y albúmina $\geq 3,5$ g/dL. - Estadio II: No estadio I ni III. - Estadio III $\beta_2M \geq 5,5$ mg/L, independientemente de la albúmina. <p>El sistema ISS fue recientemente revisado (<i>Revised ISS, R-ISS</i>)⁸ 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.</p>
Carga de la enfermedad*	El MM se distingue por varias características incluyendo bajos recuentos sanguíneos (frecuentes necesidades transfusionales), disregulación ósea (fracturas y alteraciones de los niveles plasmáticos de calcio), mayor riesgo de infecciones o alteraciones de la función renal (algunos pacientes precisan diálisis). Todos estos síntomas provocan que los pacientes tengan importantes necesidades sanitarias a lo largo del curso de su enfermedad.

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

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

El MM es 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.

En la actualidad, el abordaje del MM 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, interferón)
- Quimioterapia (melfalán, vincristina, ciclofosfamida, etopósido, doxorubicina, doxorubicina liposomal, bendamustina)

- Corticoides
- Trasplante de células madre en pacientes candidatos

La terapia inicial en pacientes candidatos a trasplante puede basarse en los regímenes preferentes bortezomib/ciclofosfamida/dexametasona, bortezomib/doxorubicina/dexametasona o bortezomib/lenalidomida/dexametasona, pudiendo emplearse otros regímenes como bortezomib/talidomida/dexametasona. En pacientes no candidatos a trasplante, igualmente podrían ser preferentes las combinaciones bortezomib/ciclofosfamida/dexametasona, bortezomib/lenalidomida/dexametasona o lenalidomida/dexametasona a bajas dosis. Como terapia de mantenimiento, las principales son bortezomib y lenalidomida, ambas en monoterapia⁹.

Si la enfermedad progresa después del tratamiento inicial, la elección de la siguiente opción terapéutica dependerá del tratamiento previo, duración de la remisión, comorbilidades y preferencias del paciente. En el siguiente cuadro se recogen las opciones de tratamiento que *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* indica para pacientes previamente tratados⁹.

MYELOMA THERAPY^{14,11}

Exposure to myelotoxic agents (including alkylating agents and nitrosoureas) should be limited to avoid compromising stem cell reserve prior to stem cell harvest in patients who may be candidates for transplants.

Therapy for Previously Treated Multiple Myeloma	
Preferred Regimens:	Other Regimens:
<ul style="list-style-type: none"> • Repeat primary induction therapy (if relapse at >6 mo) • Bortezomib/dexamethasone (category 1)⁶ • Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone • Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone • Carfilzomib¹⁰/dexamethasone (category 1)⁶ • Carfilzomib¹⁰/lenalidomide/dexamethasone (category 1)¹² • Daratumumab^{13,14} • Daratumumab¹⁴/bortezomib/dexamethasone (category 1) • Daratumumab¹⁴/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Elotuzumab¹⁵/lenalidomide/dexamethasone (category 1)¹² • Ixazomib¹⁶/lenalidomide/dexamethasone (category 1)¹² • Lenalidomide/dexamethasone¹⁷ (category 1)⁶ • Pomalidomide¹⁸/dexamethasone¹⁷ (category 1)⁶ • Pomalidomide¹⁸/bortezomib/dexamethasone • Pomalidomide¹⁸/carfilzomib¹⁰/dexamethasone 	<ul style="list-style-type: none"> • Bendamustine • Bendamustine/bortezomib/dexamethasone • Bendamustine/lenalidomide/dexamethasone • Bortezomib/liposomal doxorubicin (category 1)⁶ • Cyclophosphamide/lenalidomide/dexamethasone • Dexamethasone/cyclophosphamide/etoposide/cisplatin (DCEP)¹⁹ • Dexamethasone/thalidomide/cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide (DT-PACE) ± bortezomib (VTD-PACE)¹⁹ • Elotuzumab/bortezomib/dexamethasone • High-dose cyclophosphamide • Ixazomib¹⁶/dexamethasone⁶ • Panobinostat²⁰/bortezomib/dexamethasone (category 1) • Panobinostat²⁰/carfilzomib^{6,10} • Pomalidomide¹⁸/cyclophosphamide/dexamethasone

Therapy for Previously Treated Multiple Myeloma

Kumar SK, Callander NS, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS et al. Multiple Myeloma, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2017;15:230-69.

Los pacientes que recaen más de un año después de la finalización de la quimioterapia probablemente responderán a un curso de repetición del tratamiento previo¹⁰. Aunque en caso de recaídas, la duración y la calidad de la respuesta son generalmente inferiores a los de la respuesta inicial y se acortan progresivamente con cada régimen sucesivo¹.

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

Los pacientes que recaen tras regímenes basados en bortezomib puede responder a un nuevo inhibidor del proteasoma como carfilzomib, aunque también podría considerarse emplear un agente inmunomodulador al presentar un mecanismo de acción distinto. De forma similar, pacientes que recaen tras un régimen basado en lenalidomida pueden beneficiarse de pomalidomida, aunque podría optarse por un inhibidor del proteasoma.

La elección del régimen también debe considerar el perfil de efectos adversos. Carfilzomib podría ser preferible a bortezomib en pacientes con una neuropatía significativa previa al tratamiento o en los que la terapia con bortezomib se asoció asimismo a una neuropatía significativa.

Los pacientes que progresen 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 monoterapia¹¹.

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 tolerados¹⁰. En cada recaída, los nuevos regímenes deben emplearse de forma secuencial.

En los últimos cinco años han aparecido nuevas opciones terapéuticas aplicadas al tratamiento del mieloma múltiple que se incorporan al arsenal de tratamiento disponible y que pueden introducir mejoras en el pronóstico de estos pacientes.

Pomalidomida es un agente inmunomodulador que en agosto de 2013 fue autorizado 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. La aprobación se basó en los resultados del ensayo clínico CC-4047-MM-003 que evaluó pomalidomida + dexametasona a dosis bajas frente a dexametasona a dosis altas, con datos de mediana de PFS de 4,0 meses frente a 1,9 meses (HR 0,48, IC 95%, 0,39 – 0,60)¹². El IPT publicado por la AEMPS el 04/02/2015 recomienda al menos que existan 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 pomalidomida¹³.

Carfilzomib es un inhibidor irreversible del proteasoma de nueva generación, estructuralmente distinto de bortezomib. La EMA aprobó en noviembre de 2015 carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con MM que hayan recibido como mínimo un tratamiento previo, considerando los resultados del ensayo ASPIRE. Carfilzomib + lenalidomida + dexametasona se comparó con lenalidomida + dexametasona, obteniéndose una mediana de PFS de 26,3 meses frente a 17,6 meses (HR 0,69, IC95%, 0,57 - 0,83)¹⁴. Tras los resultados del ensayo fase III ENDEAVOR, que evaluó la combinación carfilzomib + dexametasona frente a bortezomib + dexametasona y en el que se obtuvo una mediana de PFS de 18,7 frente a 9,4 meses (HR 0,53; IC95%, 0,44 - 0,65)¹⁵, la EMA autorizó en agosto de 2016 una indicación adicional de carfilzomib con dexametasona sola en pacientes adultos que han recibido al menos un tratamiento previo. El IPT de carfilzomib publicado por la AEMPS el 21/11/2016 considera valorar su uso en pacientes que hayan recibido una primera línea con bortezomib y con respuesta y posterior recaída antes de los 6 meses de finalización del tratamiento con bortezomib o que se encuentren en progresión tras una reintroducción del mismo. En las recaídas producidas más de 6 meses después de la finalización de bortezomib, se desconocía la secuencia ideal entre retratar con bortezomib o administrar carfilzomib + dexametasona + lenalidomida¹⁶ (a fecha de elaboración del IPT, el beneficio relativo de la combinación carfilzomib/dexametasona frente a bortezomib/dexametasona en pacientes refractarios o en progresión se encontraba aún en revisión por parte de las autoridades reguladoras).

Elotuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que se une de forma específica a la proteína de señalización para la activación linfocitaria SLAMF7. En mayo de 2016 la EMA aprobó elotuzumab en combinación con lenalidomida y dexametasona en pacientes con MM con al menos un tratamiento anterior, basándose en los resultados del estudio ELOQUENT-2. Se obtuvieron datos de medianas de PFS para el grupo que recibió elotuzumab de 18,5 meses vs 14,3 meses (HR 0,68, IC 95% 0,55 – 0,85)¹⁷. 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 anti-CD38 que en mayo de 2016 recibió una autorización condicional de la EMA en monoterapia en pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario que hubiesen recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador. La autorización se basó en los resultados de los estudios sin comparador GEN501 y, principalmente, MMY2002. El estudio GEN501 era un ensayo fase I/II con una primera parte de escalado de dosis y una segunda de expansión de dosis¹⁸. El estudio MMY2002 consistió en un ensayo fase II con una primera parte en la que se seleccionó la dosis y el régimen óptimos de administración; en la segunda parte se evaluó la eficacia del régimen seleccionado en la etapa previa (16 mg/kg)¹⁹. 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 disponibles. El posicionamiento en líneas anteriores no podía valorarse hasta no disponer de los resultados de los ensayos clínicos fase III (de daratumumab en combinación) y hasta que dichos resultados no fuesen previamente evaluados por las autoridades reguladoras²⁰. En febrero 2017 el CHMP emitió una opinión positiva para la combinación de daratumumab con lenalidomida + dexametasona y bortezomib + dexametasona en pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo²¹. En el informe EPAR actualizado de agosto de 2017 daratumumab tiene aprobada la indicación de uso en combinación con lenalidomida + dexametasona y bortezomib + dexametasona en pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo²².

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 se otorgó una autorización condicional en noviembre de 2016. Está indicado, en combinación con lenalidomida y dexametasona, en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo. El estudio principal fue el ensayo fase III 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)²³. Ixazomib aún no se encuentra comercializado en España.

Panobinostat es un inhibidor de histona deacetilasa (HDAC) que se autorizó por la EMA en agosto de 2015 en combinación con bortezomib y dexametasona para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que habían recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo bortezomib y un agente inmunomodulador. El ensayo clínico fase III PANORAMA 1 evaluó panobinostat en combinación con bortezomib y dexametasona frente a bortezomib y dexametasona y obtuvo una mediana de PFS de 12,0 meses para el grupo con panobinostat vs 8,1 meses (HR 0,63, IC95% 0,52 – 0,76)²⁴. Tras la aprobación del fármaco en España, la AEMPS publicó en noviembre de 2016 el IPT y concluía que no existían datos suficientes para determinar el balance beneficio-riesgo en pacientes refractarios a bortezomib (progresión de la enfermedad en los 60 días posteriores a la última línea de tratamiento con bortezomib), generándose dudas sobre la relevancia en la práctica clínica de la combinación²⁵. La Dirección General de la Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia emitió la resolución de no financiación para panobinostat.

El International Myeloma Working Group (IMWG) recoge en sus directrices para el manejo del MM en recaída y refractario¹⁰ un amplio repertorio de opciones terapéuticas, que se corresponden con las ya mencionadas. También establece una serie de recomendaciones farmacológicas específicas:

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 recaída.

- 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.

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

- 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

- Cuando se considere apropiado, se debería ofrecer al paciente la participación en un ensayo clínico.
- En segunda y posteriores recaídas, usar al menos un fármaco que no haya sido empleado previamente.
- 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 a lenalidomida y bortezomib

Pacientes en recaída y refractarios a bortezomib, y refractarios o no candidatos a tratamiento con inmunomodulador (talidomida o lenalidomida) tienen una supervivencia global de 9 meses⁵. En estos casos en los que las opciones terapéuticas son limitadas, carfilzomib y pomalidomida, en combinación con dexametasona, han mostrado eficacia en pacientes refractarios a bortezomib y lenalidomida, respectivamente. Panobinostat en combinación con bortezomib y dexametasona podría considerarse en pacientes refractarios a lenalidomida y a bortezomib.

En el momento de publicación de estas directrices del IMWG (diciembre 2015 en formato electrónico) no se había incorporado la evidencia disponible respecto a los últimos fármacos aprobados para pacientes con MM en recaída y refractarios.

El NICE, en un informe preliminar de la evaluación de daratumumab en monoterapia, también hace un recorrido por algunos de los escenarios de tratamiento existentes propuestos por clínicos para pacientes con MM en recaída o refractario:

- Para pacientes que progresan a una primera línea con talidomida o bortezomib, más un agente alquilante y corticoides, podría emplearse monoterapia con bortezomib.
- Si estas dos líneas de tratamiento no tienen éxito, recomiendan lenalidomida en combinación con dexametasona.
- Como cuarta línea de tratamiento, se podría ofrecer al paciente pomalidomida más dexametasona o panobinostat junto con bortezomib y dexametasona.
- En quinta línea, al existir un escaso número de pacientes que alcancen esta etapa, no hay establecidas recomendaciones específicas sobre el tratamiento²⁶.

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Además de las alternativas disponibles en el hospital para la misma indicación, en el cuadro siguiente también aparecen algunos fármacos que, aunque no están comercializados aún en España, sí están autorizados por la EMA.

Nombre	DARATUMUMAB Darzalex®	POMALIDOMIDA Imnovid®	LENALIDOMIDA Revlimid®	TALIDOMIDA Thalidomide Celgene®	BORTEZOMIB Velcade®	BENDAMUSTINA Levact®
Presentación	Viales de 100 y 400 mg concentrado para solución para perfusión	Cápsulas duras 3 mg Cápsulas duras 4 mg	Cápsulas duras 5 mg Cápsulas duras 10 mg Cápsulas duras 15 mg Cápsulas duras 20 mg Cápsulas duras 25 mg	Cápsulas duras 50 mg	Vial 3,5 mg polvo para solución inyectable	Viales de 25 y 100 mg polvo para solución inyectable
Posología	IV, 16 mg/kg 1. monoterapia o combinado con lenalidomida Semana (semana 1-8) Bisemanal (semana 9-24) Cada 4 semanas (semana 25 en adelante hasta progresión) 2. combinado con bortezomib Semana (semana 1-9) Cada 3 semanas (semana 10-24) Cada 4 semanas (semana 25 en adelante hasta progresión)	Oral, 4 mg/día (días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días)	Oral, 25 mg/día (días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días)	Oral, 200 mg/día	IV ó SC, 1,3 mg/m ² los días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo de 21 días.	IV, 120 a 150 mg/m ² los días 1 y 2 de cada ciclo de 28 días.
Indicación aprobada en FT	Monoterapia en MM en recaída y refractario al tratamiento, con un tratamiento previo con un inhibidor del proteasoma y un inmunomodulador y progresión en el último tratamiento. En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con MM que han recibido al menos un tratamiento previo.	En combinación con dexametasona, en MM resistente al tratamiento o recidivante con al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y con progresión en el último tratamiento.	En combinación, en adultos con MM que hayan recibido al menos un tratamiento previo.	En combinación con melfalán y prednisona, en 1ª línea de MM no tratado de edad ≥ 65 años o no aptos para recibir quimioterapia a altas dosis.	Mieloma múltiple: tanto 1ª línea como en progresión cuando se ha recibido al menos 1 tratamiento. En monoterapia o en combinación.	En combinación con prednisona en 1ª línea de mieloma múltiple (estadio II con progresión o estadio III de Durie-Salmon) en edad > 65 años no candidatos a autotrasplante y con neuropatía clínica que impide uso de talidomida o bortezomib.
Efectos adversos	Cansancio, fiebre, tos, náuseas, dolor de espalda, infección del tracto respiratorio superior, anemia, neutropenia y trombocitopenia, neuropatía periférica sensitiva	Anemia, neutropenia, trombocitopenia, neumonía, neuropatía periférica, tromboembolismo venoso Nota informativa MUH (FV), 5/2015, toxicidad hepática grave, enfermedad pulmonar intersticial e insuficiencia cardíaca.	Diarrea, fatiga, astenia, neuronía, insuficiencia renal, exantema, espasmos musculares, neutropenia, anemia, trombocitopenia, tromboembolismo venoso, parestesia, hipopotasemia.	Anemia, neutropenia, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia, neuropatía periférica, temblores, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, reacciones cutáneas graves, síncope, bradicardia, mareos.	Náuseas, diarrea, vómitos, trombocitopenia, neutropenia, anemia, herpes zóster, dolor musculoesquelético, neuropatía periférica, convulsiones, hipotensión, insuficiencia cardíaca, infección de las vías respiratorias, insuficiencia renal y hepática.	Leucopenia, trombopenia, reacciones alérgicas, fiebre, náuseas, vómitos, cefalea, inflamación de las mucosas, fatiga, parestesia, aumento de la creatinina y de la urea, disminución de la proporción CD4/CD8.
Utilización de recursos	Administración en hospital de día	No requiere hospital de día.	No requiere hospital día.	No requiere hospital de día.	Administración en hospital de día.	Administración en hospital de día.
Conveniencia	Administración IV	Administración oral	Administración oral	Administración oral	Administración IV o SC	Administración IV.
Otras características diferenciales	Reciente aprobación.	-	Amplia experiencia de uso.	Amplia experiencia de uso.	Amplia experiencia de uso.	-

Nombre	DEXAMETASONA Fortecortin®	CARFILZOMIB Kyprolis®	ELOTUZUMAB Empliciti®	IXAZOMIB Ninlaro®	PANOBINOSTAT Farydak®
Presentación	Comp 1 mg Comp 4 mg Comp 8 mg	Vial 60 mg polvo solución para perfusión Viales 10 y 30 mg polvo solución para perfusión(1)	Vial de 300 y 400 mg concentrado para solución para perfusión	Cápsulas duras 2,3 mg Cápsulas duras 3 mg Cápsulas duras 4 mg	Cápsulas duras 10 mg Cápsulas duras 15 mg Cápsulas duras 20 mg
Posología	<u>En combinación con bortezomib en mieloma múltiple en 1ª línea:</u> Oral, 40 mg días 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 y 11 de cada ciclo de 21 días. <u>En combinación con bortezomib en mieloma múltiple en progresión:</u> Oral, 20 mg días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 de cada ciclo de 21 días.	IV, los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días. <u>Con lenalidomida y dexametasona:</u> Ciclo 1, días 1 y 2: 20 mg/m ² (máx. 44 mg). Ciclo 1, desde día 8: 27 mg/m ² (máx. 60 mg). Desde ciclo 13: omitir dosis de días 8 y 9. <u>Con dexametasona:</u> Ciclo 1, días 1 y 2: 20 mg/m ² (máx. 44 mg). Ciclo 1, desde día 8: 56 mg/m ² (máx. 123 mg).	IV, 10 mg/kg Semana (2 primeros ciclos de 28 días) Bisemanal (ciclos posteriores)	Oral, 4 mg días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días	Oral, 20 mg días 1, 3, 5, 8, 10 y 12 de cada ciclo de 21 días
Indicación aprobada en FT	Procesos que requieran tratamiento antiinflamatorio e inmunosupresor	En combinación con lenalidomida y dexametasona o dexametasona sola en adultos con MM que han recibido como mínimo un tratamiento previo.	En combinación con lenalidomida y dexametasona en adultos con MM que han recibido al menos un tratamiento previo	En combinación con lenalidomida y dexametasona en MM refractario y/o en recaída que han recibido al menos dos tratamientos previos con bortezomib y un agente inmunomodulador	En combinación con bortezomib y dexametasona, en adultos con MM refractario y/o en recaída que han recibido al menos dos tratamientos previos con bortezomib y un agente inmunomodulador
Efectos adversos	Leucocitosis moderada, linfopenia, eosinopenia, 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.	Neumonía, anemia, fatiga, diarrea, náuseas, neutropenia, trombocitopenia, disnea, hipertensión pulmonar, toxicidad cardíaca, hipertensión, insuficiencia renal aguda, toxicidad hepática, cefalea, insomnio, neuropatía periférica, hiperglucemia.	Diarrea, herpes zóster, nasofaringitis, tos, neumonía, infección tracto respiratorio superior, linfopenia, pérdida de peso, cefalea, fatiga.	Diarrea, estreñimiento, trombocitopenia, neutropenia, neuropatía periférica, náuseas, edema periférico, vómitos, dolor de espalda, erupción cutánea, infección tracto respiratorio superior.	Diarrea, fatiga, náuseas, vómitos, trombocitopenia, anemia, neutropenia, neumonía, tos, cefalea, insomnio.
Utilización de recursos	No requiere hospital de día.	Administración en hospital de día.	Administración en hospital de día.	No requiere hospital de día.	No requiere hospital de día.
Conveniencia	Administración oral	Administración IV	Administración IV.	Administración oral.	Administración oral.
Otras características diferenciales	Amplia experiencia de uso.	Reciente aprobación.	Reciente aprobación. No financiado en el SNS.	Reciente aprobación.	Reciente aprobación. No financiado en el SNS.

(1) Viales de 10 y 30 mg pendientes de resolución administrativa sobre su precio y condiciones de financiación.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal (AcM) humano IgG1k que se une a la proteína CD38 que se expresa con un alto nivel en la superficie de las células tumorales del mieloma múltiple (también en otros tipos celulares), inhibiendo su crecimiento. Tras la unión de daratumumab a la proteína CD38 expresada en estas neoplasias malignas, se activa una respuesta mediada por el sistema inmune del paciente, a través de un mecanismo de citotoxicidad dependiente del complemento, citotoxicidad mediada por anticuerpos y fagocitosis celular dependiente de anticuerpos que en conjunto inducen la lisis de células tumorales.

La proteína CD38 tiene múltiples funciones, tales como adhesión mediada por receptores, transducción de señales y actividad enzimática²⁷.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

AEMPS: en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

Existe un IPT de daratumumab (Darzalex[®]) en monoterapia en mieloma múltiple en recaída y refractario [fecha de publicación 17/01/2017]²⁰.

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 previo²⁷.

EMA: en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento [fecha de aprobación 20/05/2016]¹.

El 23/02/2017 el CHMP emitió una opinión positiva para una nueva indicación de daratumumab en combinación con lenalidomida + dexametasona, o bortezomib + dexametasona, en el tratamiento de adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo²¹.

El 30/8/2017 existe una actualización del informe EPAR en el que se aprueba el uso de daratumumab en combinación con lenalidomida y dexametasona o bortezomib y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo²².

FDA: en monoterapia para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos tres líneas de tratamiento previas, incluyendo un inhibidor del proteasoma (IP) y un agente inmunomodulador, o que son doble-refractarios a un IP y un agente inmunomodulador [fecha de aprobación 16/11/2015]²⁸.

En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo [fecha de aprobación 21/11/2016].

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis recomendada de daratumumab en monoterapia y en combinación con lenalidomida según la ficha técnica²⁷ es de 16 mg/kg de peso administrada en perfusión intravenosa según la siguiente pauta posológica:

Frecuencia de administración	Semanas
Semanal	1 a 8
Cada dos semanas	9 a 24
Cada cuatro semanas	25 en adelante, hasta progresión

La pauta posológica en combinación con bortezomib se modifica a ciclos de tratamiento de 3 semanas. La dosis recomendada es de 16 mg/kg de peso administrada en perfusión intravenosa conforme a la pauta posológica indicada a continuación²⁷:

Frecuencia de administración	Semanas
Semanal	1 a 9
Cada tres semanas	10 a 24
Cada cuatro semanas	25 en adelante, hasta progresión

Deben administrarse medicamentos previos y posteriores a la perfusión para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) con daratumumab.

Previamente a la perfusión: aproximadamente 1 hora antes administrar:

- Corticosteroide intravenoso (metilprednisolona 100 mg, o dosis equivalente de un corticosteroide de acción intermedia o prolongada)
- Antipiréticos orales (paracetamol 650 mg a 1.000 mg)
- Antihistamínico oral o intravenoso (difenhidramina 25 mg a 50 mg o equivalente)

Después de la segunda perfusión, se puede reducir la dosis de corticosteroide intravenoso (metilprednisolona 60 mg).

Daratumumab deberá diluirse con un volumen de cloruro de sodio al 0,9% equivalente al volumen necesario de la solución de Darzalex®. Posteriormente se diluirá hasta el volumen apropiado añadiéndola a una bolsa/envase de perfusión con cloruro de sodio al 0,9%. Las bolsas/envases de perfusión deben ser de polivinilcloruro (PVC), polipropileno (PP), polietileno (PE) o mezcla de poliolefinas (PP + PE).

Tras la dilución, la perfusión de daratumumab se administrará por vía intravenosa con la velocidad de perfusión inicial apropiada. Los incrementos en la velocidad sólo se realizarán si la perfusión previa fue bien tolerada.

	Volumen de dilución	Velocidad de perfusión inicial (primera hora)	Incrementos de la velocidad de perfusión	Velocidad de perfusión máxima
Primera perfusión	1000 mL	50 mL/h	50 mL/h cada hora	200 mL/h
Segunda perfusión^a	500 mL	50 mL/h	50 mL/h cada hora	200 mL/h
Perfusiones subsiguientes^b	500 mL	100 mL/h	50 mL/h cada hora	200 mL/h

^a Modificar las velocidades de perfusión si la primera fue bien tolerada (ausencia de RRP de Grado ≥ 1 durante las tres primeras horas).

^b Modificar las velocidades de perfusión si las 2 primeras fueron bien toleradas (ausencia de RRP de Grado ≥ 1 durante una velocidad de perfusión final ≥ 100 mL/h).

En caso de RRP de cualquier grado/intensidad, se debe interrumpir la perfusión y tratar los síntomas. Puede requerirse la reducción de la velocidad o la interrupción permanente del tratamiento con daratumumab según el grado de las RRP.

Posteriormente a la perfusión:

Monoterapia:

administrar un corticosteroide oral (20 mg de metilprednisolona o dosis equivalente de otro corticosteroide) en cada uno de los dos días siguientes después de todas las perfusiones (empezando el día después de la perfusión).

Tratamiento en combinación:

Se debe considerar administrar metilprednisolona oral en dosis bajas (≤ 20 mg) o equivalente el día siguiente a la perfusión de daratumumab. Si se administra un corticosteroide como tratamiento específico de base (p. ej., dexametasona) el día siguiente a la perfusión de daratumumab pueden no ser necesarios medicamentos adicionales posteriores a la perfusión.

En los pacientes con antecedentes de EPOC, usar broncodilatadores de acción corta y prolongada y corticosteroides inhalados después de la perfusión. Después de las cuatro primeras perfusiones se pueden suspender si el paciente no ha presentado ninguna RRP de importancia.

Se debe considerar administrar profilaxis antiviral para la prevención de la reactivación del virus herpes zóster.

4.4 Utilización en poblaciones especiales.

Según los datos reflejados en la ficha técnica²⁷ de daratumumab:

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

Mayores de 65 años: No se considera necesario ajustar la dosis. La edad no tiene un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de daratumumab.

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se ha estudiado daratumumab en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

4.5 Farmacocinética.

En las cohortes de 1 a 24 mg/kg, las concentraciones séricas máximas (C_{max}) tras la primera dosis aumentaron en proporción aproximada a la dosis. Después de la última perfusión semanal, la C_{max} aumentó en una proporción superior a la dosis, lo que es consistente con la disposición del fármaco mediada por la diana. El área bajo la curva (AUC) aumentó en proporción superior a la dosis y el aclaramiento (Cl) disminuyó al aumentar la dosis. Esto sugiere que CD38 se puede saturar a dosis más altas.

La semivida terminal estimada media (desviación estándar, DE) después de la primera dosis de 16 mg/kg fue de 9 (4,3) días. La semivida terminal que se prevé con la saturación completa del aclaramiento mediado por la diana y con la administración repetida de daratumumab es de 18 (9) días.

Para la dosis de 16 mg/kg, la media (DE) de la C_{max} sérica fue de 915 (410,3) microgramos/mL al final de la administración semanal. La media (DE) de la concentración sérica mínima (previa a la dosis) fue de 573 (331,5) microgramos/mL.

El estado estacionario se alcanza aproximadamente a los 5 meses del período de administración cada 4 semanas (21^a perfusión).

Se determinó que el peso corporal era una covariable estadísticamente significativa para el aclaramiento de daratumumab, por lo que se adoptó una estrategia posológica de dosificación basada en el peso corporal²⁷.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

En fecha 01/ 03/2017 se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline - PubMed con el descriptor "daratumumab" y filtrando por tipo de artículo "Clinical Trial", localizando cuatro ensayos clínicos pivotaes (Lokhorst et al., 2015; Lonial et al., 2016; Dimopoulos et al., 2016; Palumbo et al. 2016).

- El estudio de Lokhorst et al. (2015) (GEN501) es un ensayo clínico abierto, multicéntrico, fase I/II sin comparador que evaluaba la seguridad de daratumumab en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a dos o más líneas de tratamiento previas¹⁸.
- El estudio de Lonial et al. (2016) (MMY2002) es un ensayo clínico abierto, multicéntrico y fase II sin comparador que evalúa daratumumab en monoterapia en pacientes con mieloma múltiple que han recibido previamente al menos tres líneas de tratamiento (incluyendo un inhibidor del proteasoma y a un agente inmunomodulador) o que son doble-refractarios a un IP y un agente inmunomodulador¹⁹.
- El estudio de Dimopoulos et al. (2016) (MMY3003) es un ensayo clínico abierto, multicéntrico, fase III que compara daratumumab, lenalidomida y dexametasona a bajas dosis frente a lenalidomida y dexametasona a bajas dosis en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario²⁹.
- El estudio de Palumbo et al. (2016) (MMY3004) es un ensayo clínico abierto, multicéntrico, fase III que compara daratumumab, bortezomib y dexametasona frente a bortezomib y dexametsona en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario³⁰.

El informe EPAR de la EMA para la autorización condicional de daratumumab en monoterapia se basó en los estudios de Lokhorst et al. y de Lonial et al.

Los ensayos clínicos considerados para realizar la evaluación de daratumumab en combinación son el estudio de Palumbo et al. (MMY3004) para daratumumab + bortezomib + dexametasona y el de Dimopoulos et al. (MMY3003) para daratumumab + lenalidomida + dexametasona.

En la solicitud para la nueva indicación de daratumumab en combinación se incluyeron dos ensayos fase I/II de soporte (MMY1001 y GEN503):

- El estudio MMY1001 es un ensayo clínico abierto, no randomizado, fase 1, que se diseñó para evaluar la seguridad y tolerancia de daratumumab en combinación con varias opciones terapéuticas. Se aportaron los datos de la cohorte de daratumumab en combinación con pomalidomida y dexametasona.
- El estudio GEN503 es un ensayo clínico abierto, fase 1/2, para evaluar la seguridad de daratumumab, diseñado en dos fases: la 1 fue una escalada de dosis para la evaluación de 4 dosis de daratumumab (2-16 mg/kg), en la fase 2 se administró daratumumab con lenalidomida y dexametasona.

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Tabla nº 1. Variables empleadas en el ensayo clínico MMY3003: Dimopoulos et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Eng J Med 2016; 375:1319-31.			
EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	Supervivencia libre de progresión (PFS)	Tiempo desde la aleatorización hasta progresión (según criterios del IMWG) o muerte, lo que ocurra primero	Intermedia
Variable secundaria	Tiempo hasta progresión (TTP)	Tiempo desde la aleatorización hasta la primera evidencia documentada de progresión (según criterios del IMWG) o muerte debida a progresión, lo que ocurra primero.	Intermedia

Variable secundaria	Tasa de respuesta global (ORR)	Proporción de pacientes que alcanzan respuesta parcial o mejor (según criterios del IMWG)	Intermedia
Variable secundaria	Respuesta parcial muy buena (VGPR) o mejor	Proporción de pacientes que alcanzan VGPR, respuesta completa (CR) y respuesta completa estricta (sCR) (según criterios del IMWG)	Intermedia
Variable secundaria	Supervivencia global (OS)	Tiempo desde la aleatorización hasta la muerte.	Final
Variable secundaria	Tiempo hasta la respuesta	Tiempo desde la aleatorización hasta la primera documentación de respuesta parcial o mejor.	Intermedia
Variable secundaria	Duración de la respuesta (DOR)	Tiempo desde la primera documentación de respuesta (parcial o mejor) hasta la primera documentación de progresión (según criterios del IMWG) o muerte debida a progresión, lo que ocurra primero.	Intermedia
Variable secundaria	Mínima enfermedad residual (MRD) negativa	Proporción de pacientes que alcanzan MRD negativa en cualquier momento después de la primera dosis.	Intermedia
SEGURIDAD			
Variable principal	Eventos adversos asociados al tratamiento (TEAE)	Cualquier síntoma desfavorable y no deseado que aparece desde que comienza el tratamiento hasta 30 días después de finalizarlo; cualquier evento adverso que se considere relacionado con el tratamiento independientemente de la fecha del evento, o cualquier evento adverso presente de base, pero empeora durante el tratamiento. Se categorizarán según criterios del <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> .	Final
Variable secundaria	Muerte		Final
Variable secundaria	Reacciones relacionadas con la perfusión (IRR)		Final

Tabla nº 2. Variables empleadas en el ensayo clínico MMY3004: Palumbo et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Eng J Med 2016; 375:754-66.

EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	Supervivencia libre de progresión (PFS)	Tiempo desde la aleatorización hasta progresión (según criterios del IMWG) o muerte, lo que ocurra primero.	Intermedia
Variable secundaria	Tiempo hasta progresión (TTP)	Tiempo desde la aleatorización hasta la primera evidencia documentada de progresión (según criterios del IMWG) o muerte debida a progresión, lo que ocurra primero.	Intermedia
Variable secundaria	Tasa de respuesta global (ORR)	Proporción de pacientes que alcanzan respuesta completa (CR), parcial muy buena (VGPR), respuesta completa rigurosa (sCR) o respuesta parcial (PR) (según criterios del IMWG)	Intermedia
Variable secundaria	Respuesta parcial muy buena (VGPR) o mejor	Proporción de pacientes que alcanzan VGPR, respuesta completa (CR) y respuesta completa estricta (sCR) (según criterios del IMWG)	Intermedia
Variable secundaria	Supervivencia global (OS)	Tiempo desde la aleatorización hasta la muerte.	Final
Variable secundaria	Tiempo hasta la respuesta	Tiempo desde la aleatorización hasta la primera documentación de respuesta completa o parcial.	Intermedia
Variable secundaria	Duración de la respuesta (DOR)	Tiempo desde la primera documentación de respuesta (completa o parcial) hasta la primera documentación de progresión o muerte debida a progresión (según criterios del IMWG), lo que ocurra primero.	Intermedia
Variable secundaria	Mínima	Proporción de pacientes que alcanzan MRD	Intermedia

	enfermedad residual (MRD) negativa	negativa en cualquier momento después de la primera dosis.	
SEGURIDAD	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	Eventos adversos	Cualquier síntoma desfavorable y no deseado que aparece durante la utilización del tratamiento, clasificado según los criterios del <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> .	Final
Variable secundaria	Muerte		Final
Variable secundaria	Reacciones relacionadas con la perfusión (IRR)		Final

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Estudio de soporte MMY1001

Se evaluó daratumumab en combinación con pomalidomida y dexametasona. Después de una mediana de seguimiento de 9,8 meses, la mediana de duración de la respuesta fue de 13,6 meses. En el momento del corte, el 48% de los sujetos había presentado algún evento de progresión o muerte, siendo la mediana de PFS de 10,4 meses. No se alcanzó la mediana de supervivencia global, pero según la estimación de Kaplan-Meier, la tasa de supervivencia global a los 12 meses fue del 72%.

Estudio de soporte GEN503

Se estructuró en dos fases. La fase 1 fue una escalada de dosis para la evaluación de 4 dosis de daratumumab (2 - 16 mg/kg), en la fase 2 se administró daratumumab con lenalidomida y dexametasona. La tasa de respuesta global en el grupo con daratumumab fue del 81%, siendo consistente con los resultados obtenidos en el grupo daratumumab en el ensayo fase III MMY3003. El 63% de los pacientes tuvo VGPR o mejor. Después de una mediana de seguimiento de 23,0 meses, no se alcanzó la mediana de duración de la respuesta. No se alcanzó tampoco la mediana del tiempo hasta progresión, pero el 72% de los pacientes permanecían libres de progresión después de 18 meses. La mediana de supervivencia global no se alcanzó, pero la tasa a los 18 meses según la estimación de Kaplan-Meier era del 90%.

Los resultados de los ensayos clínicos pivotaes MMY3003 y MMY3004 se detallan a continuación.

Tabla 1. Referencia: Ensayo clínico MMY3003: Dimopoulos et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Eng J Med* 2016; 375:1319-31.

Breve descripción del ensayo:

-Nº de pacientes: 702 aptos, 569 pacientes aleatorizados: 286 al brazo con daratumumab, lenalidomida y dexametasona (grupo experimental) y 283 al brazo con lenalidomida y dexametasona (grupo control). Finalmente 283 pacientes recibieron la intervención en el brazo experimental y 281 pacientes en el brazo control.

-Diseño: Ensayo clínico aleatorizado abierto multicéntrico fase III frente a comparador activo.

-Tratamiento grupo experimental y tratamiento grupo control:

Los ciclos tienen una duración de 28 días.

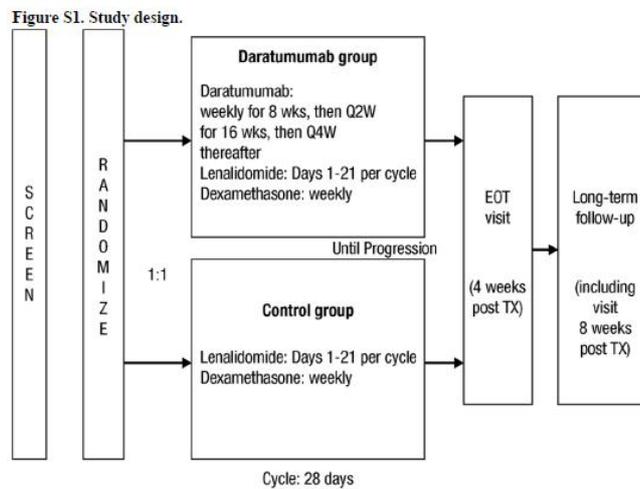
- En el grupo experimental, daratumumab se administró a dosis de 16 mg/kg de peso por vía intravenosa de forma semanal durante 8 semanas (ciclos 1-2), cada dos semanas durante 16 semanas (ciclos 3-6) y posteriormente cada cuatro semanas (hasta retirada del consentimiento, progresión o toxicidad inaceptable). En este grupo se empleó medicación previa y posterior a la infusión de daratumumab para el manejo de las reacciones relacionadas con la perfusión.

Tanto en el grupo experimental como en el control se administraron lenalidomida y dexametasona hasta progresión o toxicidad inaceptable:

- Lenalidomida a dosis de 25 mg oral los días 1 a 21 de cada ciclo (si aclaramiento de creatinina > 60 mL/min) o a dosis de 10 mg oral los días 1 a 21 de cada ciclo (si aclaramiento de creatinina 30-60 mL/min).

- Dexametasona a una dosis total de 40 mg semanales, que podría reducirse a 20 mg semanales en pacientes > 75 años y

en aquellos con índice de masa corporal < 18,5. En el grupo experimental, las semanas que se administraba daratumumab la mitad de la dosis semanal de dexametasona se administraba vía oral o intravenosa previamente a la infusión de daratumumab y la otra mitad de la dosis semanal, al día siguiente vía oral.



-**Criterios de inclusión:** Pacientes > 18 años con diagnóstico de mieloma múltiple y al menos una línea de tratamiento previa, con respuesta parcial o mejor a alguno o más de los tratamientos previos y enfermedad en progresión documentada, de acuerdo a los criterios del IMWG, durante o después de la finalización del último tratamiento.

-**Criterios de exclusión:** Tratamiento previo con daratumumab u otro anti-CD38, enfermedad refractaria a lenalidomida, discontinuación de tratamiento previo con lenalidomida atribuible a efectos adversos, recuento de neutrófilos $\leq 1,0 \times 10^9/L$, hemoglobina $\leq 7,5$ g/dL, recuento de plaquetas $< 75 \times 10^9/L$, nivel de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) 2,5 o más veces el límite superior de la normalidad, nivel de fosfatasa alcalina (FA) 2,5 o más veces el límite superior de la normalidad, nivel de bilirrubina de 1,5 veces el límite superior de la normalidad, aclaramiento de creatinina ≤ 30 mL/min, tratamiento con un fármaco para el mieloma múltiple dentro de las dos semanas o cinco semividas (lo que sea más largo) previas a la fecha de aleatorización, trasplante autólogo de células madre en las 12 semanas previas a la aleatorización o historial previo de trasplante alogénico (independientemente del tiempo), pacientes planeando someterse a un trasplante de células madres para reducir la carga de la enfermedad previa al trasplante, historial de neoplasia distinta a mieloma múltiple dentro de los 5 años previos a la aleatorización (excepto si a juicio de los investigadores se puede considerar curado con un mínimo riesgo de recurrencia), EPOC, enfermedad cardíaca clínicamente significativa.

-**Pérdidas:** Se estimó una tasa de pérdidas anual del 5%.

-**Tipo de análisis:** Por intención de tratar (ITT).

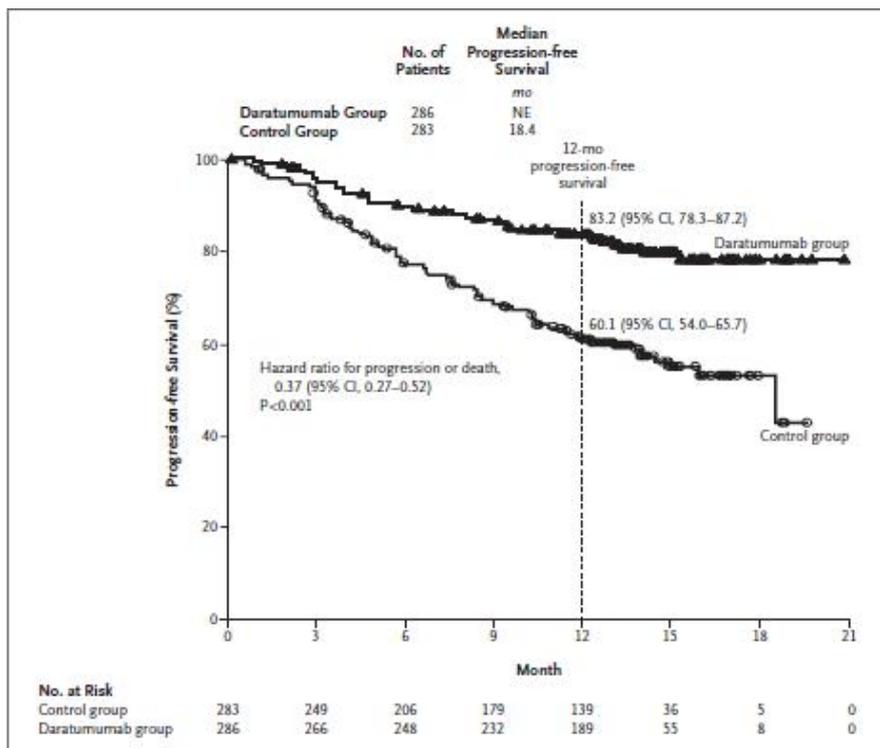
-**Cálculo de tamaño muestral:** Se estimó una muestra de 560 sujetos (280 por grupo) y un total de 295 eventos de progresión o muerte para conseguir una potencia del 85% que detectase una reducción del 30% en el riesgo de progresión o muerte en el brazo experimental y un HR=0,70 con un test log-rank, asumiendo un alfa a dos colas de 0,05.

Resultados⁽¹⁾⁽²⁾

Variable evaluada en el estudio	Daratumumab + lenalidomida + dexametasona (N = 286)	Lenalidomida + dexametasona (N = 283)	Diferencia (IC 95%)	NNT	P
Resultado principal					
- Supervivencia libre de progresión (PFS) (mediana en meses)	NA	18,4 (13,9 - NA)	HR 0,37 (0,27 - 0,52)	-	<0,001
- Tasa de supervivencia libre de progresión a los 12 meses estimada por Kaplan-Meier	83,2% (78,3 - 87,2)	60,1% (54,0 - 65,7)	RAR 23,1% (16,0 - 30,3)	5 (4 - 7)	-
Resultados secundarios de interés					
- Tiempo hasta progresión (TTP) (mediana en meses)	NA	18,4 (14,8 - NA)	HR 0,34 (0,23 - 0,48)		< 0,001
- Tasa de respuesta global (ORR)	91,3% (88,0 - 94,5%)	74,6% (69,5 - 79,6)	RAR 16,7% (10,7 - 22,7)	6 (5 - 10)	<0,001
- % pacientes con respuesta parcial muy buena (VGPR) o mejor	74,5% (69,4 - 79,5)	43,1% (37,3 - 48,9)	RAR 31,4% (23,7 - 39,0)	4 (3 - 5)	<0,001
- Tiempo hasta la respuesta (mediana en meses)	1,0 (1,0 - 1,1)	1,3 (1,1 - 1,9)	0,3	-	< 0,001
- Duración de la respuesta	NA	17,4	-	-	-

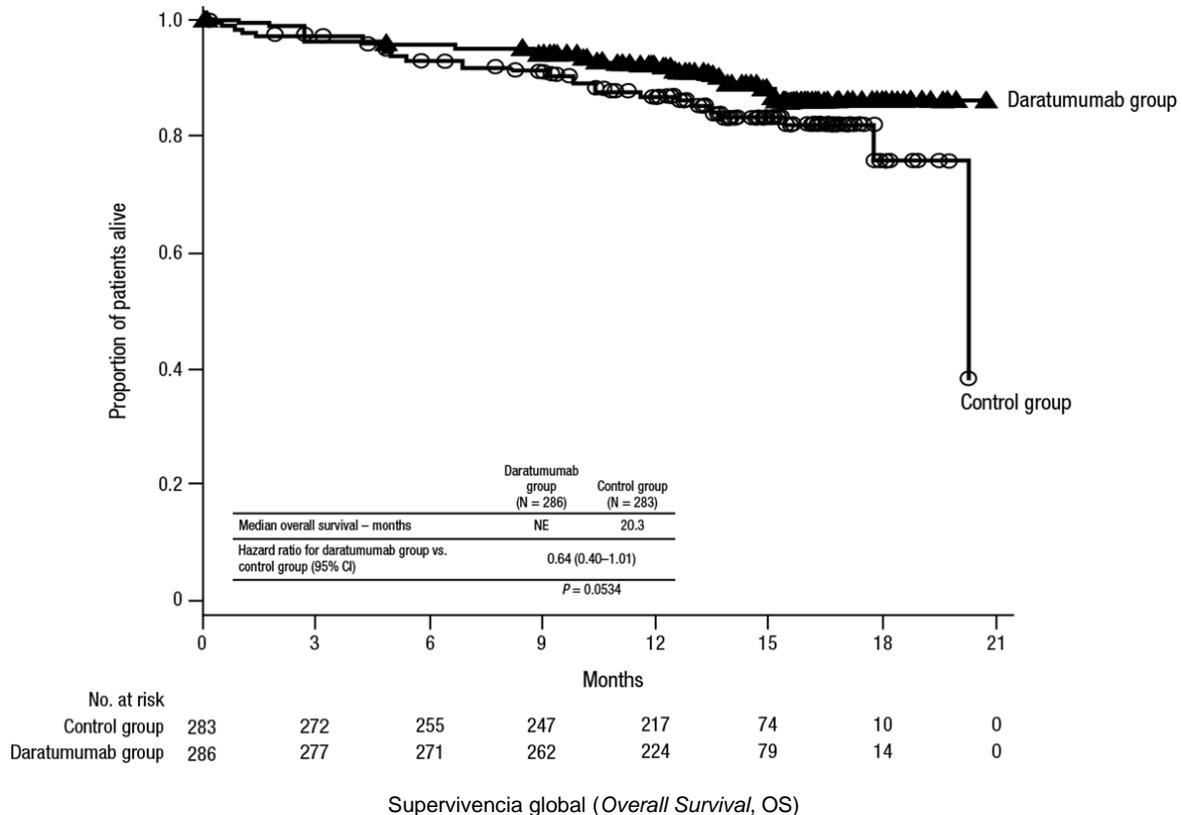
(DOR) (mediana en meses)		(17,4 - NA)			
- Supervivencia global (OS) (mediana en meses)	NA	20,3 (20,3 - NA)	HR 0,64 (0,40 - 1,01)	-	0,0534
- % pacientes que alcanzan MRD (p. ej.: para 1 célula tumoral por cada 10 ⁴ células sanas)	29,0% (23,8 - 34,7)	7,8% (4,9 - 11,5)	OR 4,85 (2,93 - 8,03)	5 (4 - 7)	<0,001

- (1) En todas las variables reflejadas en la tabla se hace referencia a los pacientes incluidos en el análisis por intención de tratar.
- (2) Los resultados fueron consistentes en todos los subgrupos analizados.



Supervivencia libre de progresión (*Progression-free Survival, PFS*)

Dimopoulos et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Eng J Med 2016; 375:1319-31.



Dimopoulos et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Eng J Med 2016; 375:1319-31.

En el momento del análisis, la mediana de duración del seguimiento basada en la estimación de Kaplan-Meier había sido de 13,54 meses (rango 0,0 – 20,7) para la población por ITT. En el brazo daratumumab fueron 13,60 meses (rango 0,0 – 20,7) y en el brazo control 13,54 meses (rango 0,1 – 20,3); 53 pacientes (18,5%) del grupo daratumumab y 116 pacientes (41,0%) del brazo control habían presentado progresión o muerte.

Tabla 2. Referencia: Ensayo clínico MMY3004. Palumbo et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Eng J Med 2016; 375:754-66.

Breve descripción del ensayo:

-Nº de pacientes: 597 aptos, 498 pacientes aleatorizados: 251 al brazo con daratumumab, bortezomib y dexametasona (grupo experimental) y 247 al brazo con bortezomib y dexametasona (grupo control). Finalmente 243 pacientes recibieron la intervención en el brazo experimental y 237 pacientes en el brazo control.

-Diseño: Ensayo clínico aleatorizado abierto multicéntrico fase III frente a comparador activo.

-Tratamiento grupo experimental y tratamiento grupo control:

Los ciclos del 1 al 8 tienen una duración de 21 días. Desde el ciclo 9 en adelante tienen una duración de 28 días.

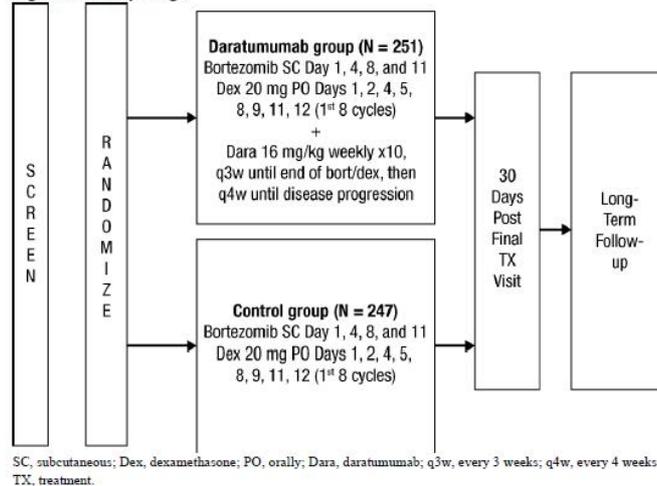
- En el grupo experimental, daratumumab se administró a dosis de 16 mg/kg de peso por vía intravenosa de forma semanal (ciclos 1-3), cada tres semanas (ciclos 4-8) y posteriormente cada cuatro semanas (hasta retirada del consentimiento, progresión o toxicidad inaceptable). En este grupo se empleó medicación previa y posterior a la infusión de daratumumab para el manejo de las reacciones relacionadas con la perfusión.

Tanto en el grupo experimental como en el control se administraron bortezomib y dexametasona durante los primeros 8 ciclos:

- Bortezomib a dosis de 1,3 mg/m² por vía subcutánea los días 1, 4, 8 y 11 (ciclos 1-8).

- Dexametasona a dosis de 20 mg oral o intravenosa los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12, para una dosis total de 160 mg por ciclo. Esta dosis podía reducirse a 20 mg semanales en pacientes > 75 años, en aquellos con índice de masa corporal < 18,5 o en pacientes con historial previo de efectos adversos inaceptables asociados al tratamiento con glucocorticoides.

Figure S1. Study design.



-**Criterios de inclusión:** Pacientes > 18 años con diagnóstico de mieloma múltiple y al menos una línea de tratamiento previa, con respuesta parcial a alguno o más de los tratamientos previos y enfermedad en progresión documentada, de acuerdo a los criterios del IMWG, durante o después de la finalización del último tratamiento.

-**Criterios de exclusión:** Tratamiento previo con daratumumab u otro anti-CD38, recuento de neutrófilos $\leq 1000/\text{mm}^3$, hemoglobina $\leq 7,5$ g/dL, recuento de plaquetas $< 75000/\text{mm}^3$, aclaramiento de creatinina ≤ 20 mL/min, nivel de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) 2,5 o más veces el límite superior de la normalidad, nivel de bilirrubina 1,5 veces el límite superior de la normalidad, enfermedad refractaria a bortezomib o efectos adversos inaceptables con bortezomib, enfermedad refractaria a otro inhibidor del proteasoma, neuropatía periférica o dolor neuropático grado 2 o superior, tratamiento con un fármaco para el mieloma múltiple dentro de las dos semanas o cinco semividas (lo que sea más largo) previas a la fecha de aleatorización (con única excepción de un ciclo corto de corticoides), trasplante autólogo de células madre en las 12 semanas previas a la aleatorización o historial previo de trasplante alogénico (independientemente del tiempo), pacientes planeando someterse a un trasplante de células madres para reducir la carga de la enfermedad previa al trasplante, historial de neoplasia distinta a mieloma múltiple dentro de los 3 años previos a la aleatorización (excepto si a juicio de los investigadores se puede considerar curado con un mínimo riesgo de recurrencia), EPOC, enfermedad cardíaca clínicamente significativa.

-**Pérdidas:** Se estimó una tasa de pérdidas anual del 5%.

-**Tipo de análisis:** Por intención de tratar (ITT).

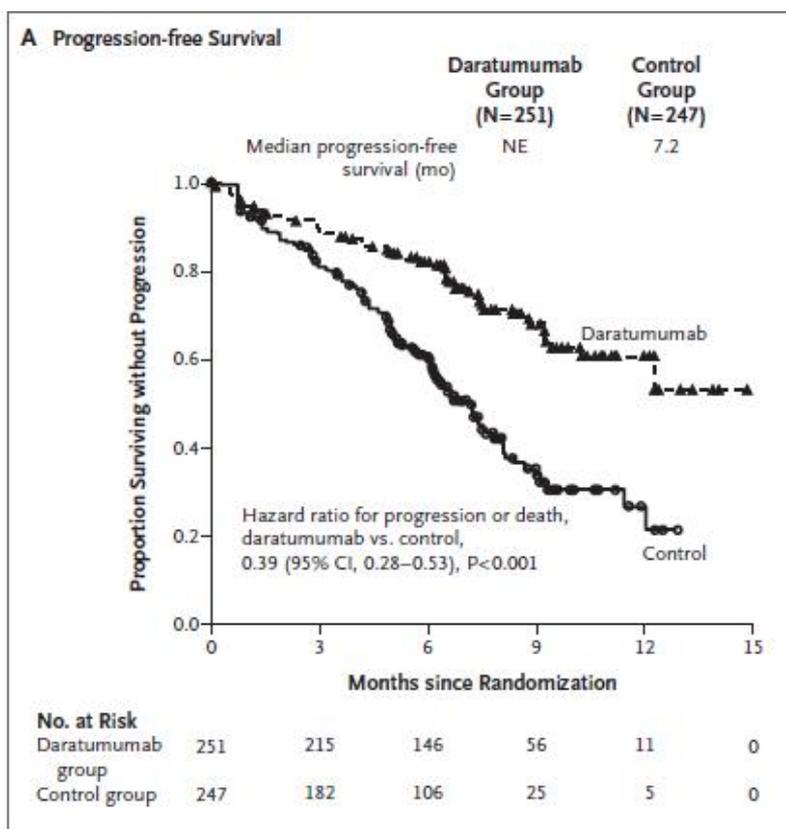
-**Cálculo de tamaño muestral:** Se estimó una muestra de 480 sujetos (240 por grupo) y un total de 295 eventos de progresión o muerte para conseguir una potencia del 85% que detectase una reducción del 30% en el riesgo de progresión o muerte en el brazo experimental y un HR=0,70 con un test log-rank, asumiendo un alfa a dos colas de 0,05.

Resultados⁽¹⁾⁽²⁾

Variable evaluada en el estudio	Daratumumab + bortezomib + dexametasona (N = 251)	Bortezomib + dexametasona (N = 247)	Diferencia (IC 95%)	NNT	p
Resultado principal					
- Supervivencia libre de progresión (PFS) (mediana en meses)	NA (12,3 - NA)	7,2 (6,2 - 7,9)	HR 0,39 (0,28 - 0,53)	-	p<0,001
- Tasa de supervivencia libre de progresión a los 12 meses estimada por Kaplan-Meier	60,7% (51,2 - 69,0)	26,9% (17,1 - 37,5)	RAR 33,8% (25,6 - 42,0)	3 (3 - 4)	
Resultados secundarios de interés					
- Tiempo hasta progresión (TTP) (mediana en meses)	NA (12,25 - NA)	7,3 (6,4 - 8,1)	HR 0,30 (0,21 - 0,43)		p<0,001
- Tasa de respuesta global (ORR)	79,3% (73,7 - 84,1)	59,9% (53,5 - 66,1)	RAR 19,4% (11,5 - 27,3)	6 (4 - 9)	p<0,001
- % pacientes con muy buena respuesta parcial (VGPR) o mejor	56,6% (50,4 - 62,7)	27,5% (22 - 33,1)	RAR 29,0% (20,8 - 37,3)	4 (3 - 5)	p<0,001
- % pacientes con respuesta completa (CR) o mejor	18,3% (13,5 - 23,1)	8,5% (5,0 - 12,0)	RAR 9,8% (3,9 - 15,7)	11 (7 - 26)	0,001
- Tiempo hasta la respuesta (mediana en meses)	0,9 (0,8 - 1,4)	1,6 (1,5 - 2,1)	0,7	-	< 0,001

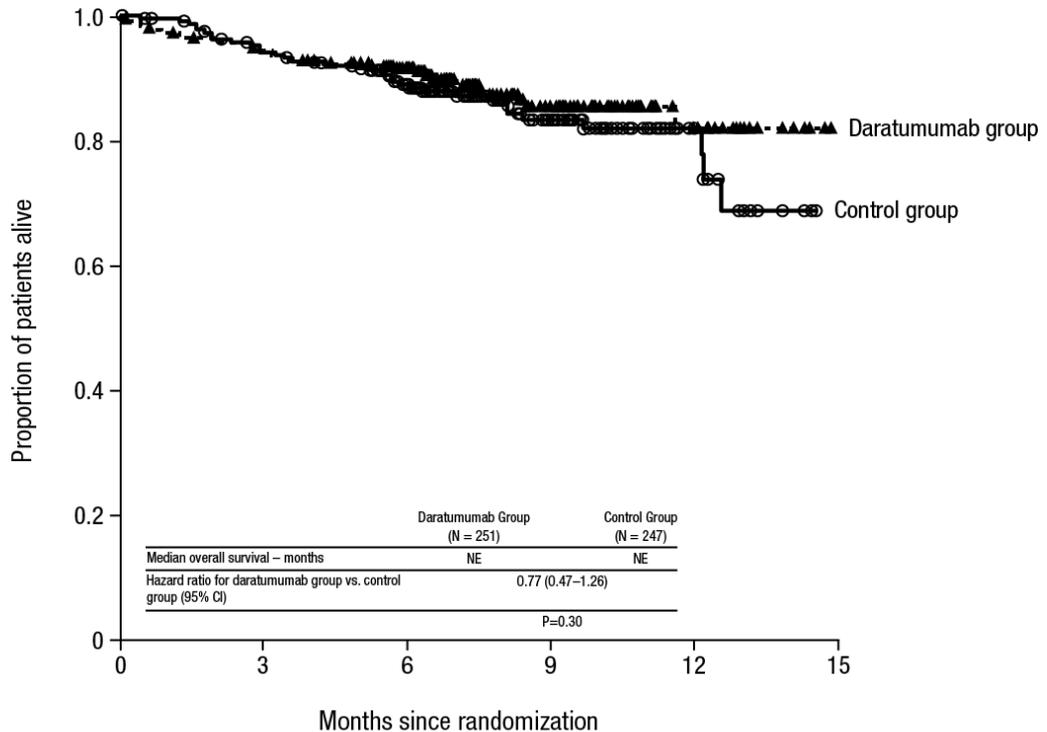
- Duración de la respuesta (mediana en meses)	NA (11,5 - NA)	7,9 (6,7 - 11,3)	-	-	-
- Supervivencia global (OS) (mediana en meses)	NA	NA	HR 0,77 (0,47 - 1,26)	-	0,3
- % pacientes que alcanzan MRD (p. ej.: para 1 célula tumoral por cada 10 ⁴ células sanas)	13,5% (9,6 - 18,4)	2,8% (1,1 - 5,8)	OR 5,37 (2,33 - 12,37)	-	< 0,001

- (1) En todas las variables reflejadas en la tabla se hace referencia a los pacientes incluidos en el análisis por intención de tratar.
 (2) Los resultados fueron consistentes en todos los subgrupos analizados.



Supervivencia libre de progresión (*Progression-free Survival*, PFS)

Palumbo et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Eng J Med 2016; 375:754-66.



No. at risk	Months since randomization					
	0	3	6	9	12	15
Control group	247	220	177	71	20	0
Daratumumab group	251	230	176	78	21	0

Supervivencia global (*Overall Survival, OS*)

Palumbo et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Eng J Med* 2016; 375:754-66.

En el momento del análisis, la mediana de duración del seguimiento para la población por ITT había sido de 7,5 meses (rango 0,1 – 14,9) en el brazo daratumumab y 7,4 meses (rango 0,0 – 14,5) en el brazo control; 67 pacientes (27%) del grupo daratumumab y 122 pacientes (49%) del brazo control habían presentado progresión o muerte.

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

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

Ambos estudios, el MMY3003 y el MMY3004 consistían en ensayos aleatorizados abiertos multicéntricos fase III frente a comparador activo en los que los pacientes fueron aleatorizados a recibir en el estudio MMY3003 daratumumab, lenalidomida y dexametasona (grupo experimental) o lenalidomida y dexametasona (grupo control), y en el estudio MMY3004 daratumumab, bortezomib y dexametasona (grupo experimental) o bortezomib y dexametasona (grupo control).

Los pacientes se estratificaron según el estadio de la enfermedad en el momento del *screening* según criterios de ISS, el número de tratamientos previos (1, 2 ó 3, más de 3) y según si habían recibido tratamiento previo con lenalidomida (sí/no) (estudio MMY3003) o bortezomib (sí/no) (estudio MMY3004). En cada estrato, los pacientes fueron aleatorizados utilizando una ratio 1:1.

En ambos ensayos se utilizó un diseño secuencial con un análisis intermedio preespecificado para evaluar el resultado principal para el momento en el que se hubieran producido 177 eventos (aproximadamente 60% de los esperados).

Tanto la variable principal (PFS) como las secundarias (TTP, ORR, OS, % pacientes con VGPR, tiempo hasta la respuesta, duración de la respuesta, % pacientes con MRD negativa) fueron adecuadas. No se estableció como variable la calidad de vida en estos pacientes, lo que podría haber dado información sobre el estado de salud vital del paciente durante el período de PFS y permitido el cálculo de ganancia en términos de AVAC (años de vida ajustado por calidad). Sí consta en el protocolo de ambos ensayos (aunque no se detalle en el ensayo clínico publicado) la comunicación por parte del paciente de la información derivada de la realización de forma periódica y establecida de los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EQ-5D-5L.

Se consideraron datos censurados los correspondientes a las retiradas del consentimiento, las pérdidas durante el seguimiento, el inicio de un tratamiento antineoplásico posterior o los pacientes que continuaban vivos al final del período de seguimiento, entre otros. El análisis de las variables principales se realizó por intención de tratar.

Una de las limitaciones que se plantea es que en ambos casos se trataba de ensayos abiertos, aunque se incluyó la participación de un comité de monitorización de datos independiente que de forma periódica evaluaba los datos de seguridad.

Tabla unificada de sesgos de la Colaboración Cochrane

Referencia: Ensayo clínico MMY3003: Dimopoulos et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Eng J Med 2016; 375:1319-31.		
Item	Descripción (cita)	Evaluación del riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)
Generación de la secuencia de aleatorización	<p>“Randomization (in a 1:1 ratio) was conducted by means of a central schedule and was balanced with the use of randomly permuted blocks [...]”</p> <p>“The interactive web response system (IWRS) will assign a unique treatment code, which will dictate the treatment assignment and matching study treatment kit for the subject.”</p>	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	“The requestor must use his or her own user identification and personal identification number when contacting the IWRS, and will then give the relevant subject details to uniquely identify the subject.”	Bajo riesgo
Cegamiento de los participantes y del personal	“In this randomized, <u>open-label</u> , multicenter, phase 3 trial [...]”	Alto riesgo
Cegamiento de los evaluadores	“In this randomized, <u>open-label</u> , multicenter, phase 3 trial [...]”	Riesgo poco claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado	“In this randomized, <u>open-label</u> , multicenter, phase 3 trial [...]”	Riesgo poco claro
Manejo de los datos de resultado incompletos	<p>“Subjects who withdraw consent from the study or are lost to follow-up will be censored at the time of withdrawal or lost to follow-up. Subjects who are still alive at the clinical cut-off date for the analysis will be censored at the last known alive date.”</p> <p>“[...] the O’Brien–Fleming stopping boundary at the interim analysis was calculated with the use of the Lan- DeMets alpha-spending function...”</p>	Bajo riesgo
Notificación selectiva de resultados	<p>“An independent data and safety monitoring committee was established to periodically review unblinded safety data.”</p> <p>No se aportan más detalles sobre la evaluación externa.</p>	Riesgo poco claro

Referencia: Ensayo clínico MMY3004. Palumbo et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Eng J Med 2016; 375:754-66.		
Item	Descripción (cita)	Evaluación del riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)
Generación de la secuencia de aleatorización	<p>"Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive either daratumumab in combination with bortezomib and dexamethasone (daratumumab group) or bortezomib and dexamethasone alone (control group)."</p> <p>"[...]randomization based on IWRS [...]"</p>	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	No se detalla la ocultación de la asignación.	Riesgo poco claro
Cegamiento de los participantes y del personal	"This was a multicenter, randomized, <u>open-label</u> , active-controlled, phase III trial."	Alto riesgo
Cegamiento de los evaluadores	"This was a multicenter, randomized, <u>open-label</u> , active-controlled, phase III trial."	Riesgo poco claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado	"This was a multicenter, randomized, <u>open-label</u> , active-controlled, phase III trial."	Riesgo poco claro
Manejo de los datos de resultado incompletos	<p>"The number and percentage of subjects who [...] were censored will be reported"</p> <p>"The O'Brien–Fleming stopping boundary at the time of the interim analysis for the primary end point was calculated with the use of a Lan-DeMets alpha-spending function..."</p>	Bajo riesgo
Notificación selectiva de resultados	<p>"An independent data and safety monitoring committee periodically reviewed the safety data."</p> <p>No se aportan más detalles sobre la evaluación externa.</p>	Riesgo poco claro

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

En el ensayo clínico de Dimopoulos et al. (MMY3003) daratumumab se añadió a lenalidomida + dexametasona (grupo experimental) y se comparó frente a lenalidomida + dexametasona (grupo control). En el ensayo clínico de Palumbo et al. (MMY3004) se empleó daratumumab + bortezomib + dexametasona (grupo experimental) comparado frente a bortezomib + dexametasona (grupo control). El estudio se realizó en ambos casos en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario que habían recibido al menos un tratamiento previo.

El comparador estándar estaría justificado en los dos estudios, dado que tanto la combinación lenalidomida + dexametasona como bortezomib + dexametasona son tratamientos empleados en pacientes en progresión que hayan recibido al menos una línea previa, aunque también existen otras alternativas terapéuticas. La pauta posológica administrada de lenalidomida en el estudio MMY3003 es de 25 mg diarios los días 1 a 21 de cada ciclo, reduciéndose a 10 mg diarios si el aclaramiento de creatinina estaba entre 30 y 60 mL/min. Bortezomib se administró en el estudio MMY3004 a dosis de 1,3 mg/m² por vía subcutánea los días 1, 4, 8 y 11 (ciclos 1-8). Dexametasona se utilizó en el ensayo MMY3003 a dosis de 40 mg semanales, que podía reducirse a 20 mg en pacientes > 75 años y en aquellos con un índice de masa corporal < 18,5. En el ensayo MMY3004, sin embargo, se empleó una dosis de 20 mg oral o intravenosa los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12, para una dosis total de 160 mg por ciclo.

La selección de la pauta de daratumumab se basó en los datos en monoterapia previos y en los del estudio GEN503, en los que se había empleado la dosis en monoterapia de 16 mg/kg de forma semanal durante 8 semanas, posteriormente cada 2 semanas durante 16 semanas y finalmente cada 4 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable.

La mediana de edad de los pacientes incluidos fue similar en ambos ensayos, 65 años en el estudio MMY3003 y 64 años en el MMY3004, siendo la distribución también semejante.

En el ensayo MMY3003, la mayor parte de los pacientes de ambos brazos presentaban un estadio I de la enfermedad (47,9% del grupo experimental y 49,5% del control), seguido en proporción de un estadio II el 32,5% del grupo experimental y un 30,4% del control. La distribución es similar en el ensayo MMY3004: la mayoría de los pacientes incluidos presentaban estadio I (39% del grupo experimental y 38,9% del control) y II (37,5% y 40,5%, respectivamente).

En cuanto a los tratamientos previos, las proporciones difieren, aunque no sustancialmente de un ensayo a otro. En el MMY3003 (donde se empleó lenalidomida), la mediana del número de líneas de tratamiento recibidas previamente fue de 1 en ambos brazos; un 19,2% de todos los pacientes había recibido 3 o más. Los tratamientos previos fueron en un 85,6% de los pacientes inhibidores del proteasoma, en un 55,2% fármacos inmunomoduladores (incluyendo lenalidomida en un 17,6%) y ambos tratamientos (inhibidor del proteasoma e inmunomodulador) en un 43,9% de los casos.

En el estudio MMY3004 (donde se empleó bortezomib), la mediana en ambos grupos fue de 2 líneas previas, la mayoría con 1 línea anterior (48,6% grupo experimental, 45,7% grupo control) seguida de 2 líneas (27,9% grupo experimental, 30,0% grupo control). Un 67,3% y un 69,6% (grupo experimental y control, respectivamente) habían sido tratados previamente con un inhibidor del proteasoma. Un 71,3% y un 80,2% (grupo experimental y control, respectivamente) habían recibido tratamiento previo con un fármaco inmunomodulador. Un 44,6% del grupo experimental y un 52,2% del grupo control habían recibido anteriormente ambos tratamientos (inhibidor del proteasoma y fármaco inmunomodulador).

El perfil de los pacientes incluidos en el ensayo es similar al que se espera encontrar en la práctica clínica habitual, siendo adultos > 18 años con diagnóstico de mieloma múltiple que han recibido al menos 1 línea de tratamiento previa y que se encuentran en progresión de la enfermedad, de acuerdo a los criterios del IMWG.

Hay que tener en cuenta que uno de los criterios de exclusión fue aclaramiento de creatinina < 30 mL/min en el estudio MMY3003 y ≤ 20 mL/min en el MMY3004, lo que excluye de un posible tratamiento a pacientes con insuficiencia renal grave; esto es más relevante si se tiene en cuenta que la insuficiencia renal es una de las complicaciones que puede asociarse al mieloma múltiple. Tampoco se evaluó daratumumab en pacientes con un nivel de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) 2,5 o más veces el límite superior de la normalidad (LSN) o de bilirrubina 1,5 o más veces el LSN, por lo que no se disponen datos en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Se excluyeron en el estudio pacientes con un bajo recuento de neutrófilos, hemoglobina y plaquetas, lo que parece justificado dado el perfil de efectos adversos de daratumumab en los estudios publicados, siendo catalogadas como “muy frecuente” en la ficha técnica²⁷ la aparición de anemia, neutropenia y trombocitopenia.

5.2.b.2 Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DEL ENSAYO CLÍNICO MMY3003: Dimopoulos et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Eng J Med 2016; 375:1319-31.		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI	El comparador es una de las opciones terapéuticas que se utilizan de forma habitual para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes pretratados.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	Para datos de PFS, el grupo de daratumumab obtuvo un HR=0,37 (0,27-0,52) frente al grupo control, con una tasa observada de PFS a los 12 meses de 85,7% vs 63,2%.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	Se prefiere el uso de la supervivencia global (OS) como variable principal. Al menos, la OS está medida como variable secundaria.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	El perfil de pacientes es similar, aunque se excluyen del tratamiento a pacientes con insuficiencia renal o hepática.

¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	Sí, aunque habría que tener también en cuenta las nuevas terapias.
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

5.2.b.2 Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DEL ENSAYO CLÍNICO MMY3004. Palumbo et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Eng J Med 2016; 375:754-66.

	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI	El comparador es una de las opciones terapéuticas que se utilizan de forma habitual para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes pretratados.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	Para datos de PFS, el grupo de daratumumab obtuvo un HR=0,39 (IC 95%, 0,28-0,53) frente al grupo control, con una tasa observada de PFS a los 12 meses de 77,5% vs 29,4%.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	Se prefiere el uso de la supervivencia global (OS) como variable principal. Al menos, la OS está medida como variable secundaria.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	El perfil de pacientes es similar, aunque se excluyen del tratamiento a pacientes con insuficiencia renal o hepática.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	Sí, aunque habría que tener también en cuenta las nuevas terapias.
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

C. Relevancia clínica de los resultados

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

Ensayo clínico MMY3003. Dimopoulos et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Eng J Med 2016; 375:1319-31.

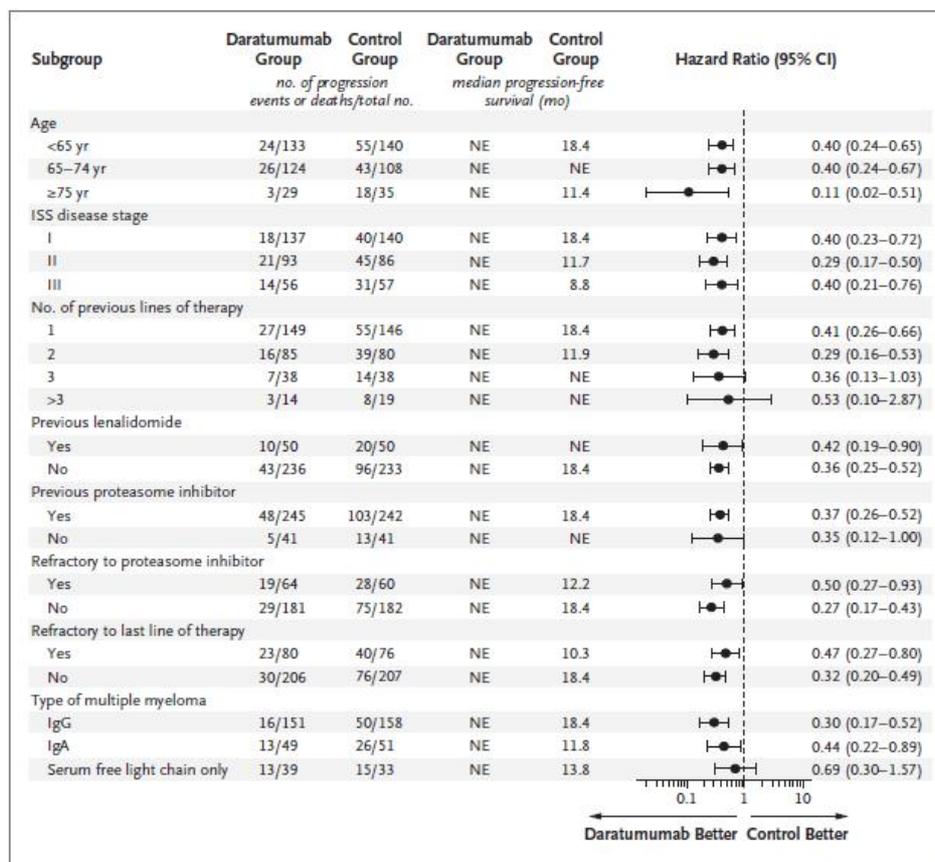
Variable principal: Supervivencia libre de progresión (PFS)

El cálculo del tamaño de muestra se realizó con una estimación de 560 sujetos (280 por grupo) y un total de 295 eventos de progresión o muerte para conseguir una potencia del 85% que detectase una reducción del 30% en el riesgo de progresión o muerte en el brazo experimental y un (HR 0,70).

En el estudio se obtuvo un HR de 0,37 (IC 95%, 0,27-0,52), $p < 0,001$ para progresión o muerte en el grupo que recibió daratumumab frente al control, con una mediana de PFS no alcanzada (NA) en el grupo con daratumumab y de 18,4 meses (IC 95%, 13,9-NA) en el control.

En términos de PFS se alcanzó el objetivo primario, observándose una reducción del 63% en el riesgo de progresión o muerte para los pacientes tratados con daratumumab + lenalidomida + dexametasona vs los tratados con lenalidomida + dexametasona. Los resultados en PFS fueron consistentes en todos los análisis de sensibilidad.

En el diagrama Forest Plot se puede observar el análisis de subgrupos preespecificado que se llevó a cabo. Se observa un alto grado de solapamiento y no existe evidencia de diferencias entre los subgrupos; los resultados fueron consistentes en todos los subgrupos estudiados.



Análisis de subgrupos (diagrama Forest Plot)

Dimopoulos et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Eng J Med 2016; 375:1319-31.

Variables secundarias

El análisis de eficacia en las variables secundarias evidenció una mejora estadísticamente significativa en la variable tiempo hasta progresión (TTP) en el grupo con daratumumab respecto al control (HR 0,34; IC 95%, 0,23 – 0,48) ($p < 0,001$), siendo la mediana de TTP no alcanzada en el grupo tratado con daratumumab + lenalidomida + dexametasona y de 18,4 meses en los que recibieron lenalidomida + dexametasona.

La tasa de respuesta global (ORR) obtuvo también mejores resultados en el grupo experimental que en el control: 91,3% (IC 95%, 88,0 – 94,5) vs 74,6% (IC 95%, 69,5 – 79,6), $p < 0,001$ (en el análisis por intención de tratar). Si los datos se centran en el grupo de pacientes que recibió al menos una dosis de tratamiento, los resultados son de 92,9% (IC 95%, 89,2 – 95,6%) vs 76,4% (IC 95%, 71,0 – 81,3) ($p < 0,001$).

Teniendo en cuenta los pacientes que recibieron al menos una dosis de tratamiento, la tasa de sujetos con muy buena respuesta parcial (VGPR) o mejor fue del 75,8% vs 44,2% en el grupo que recibió daratumumab con respecto al control, lo que se acompañó de mejores datos de respuesta completa (CR) o mejor (43,1% vs 19,2%).

El tiempo hasta la respuesta fue similar para ambos grupos (1,0 meses para el grupo experimental y 1,3 meses para el control). En cuanto a la mediana de duración de la respuesta, la adición de daratumumab a la combinación lenalidomida + dexametasona obtuvo una mayor duración de la misma, que no fue estimable en el grupo experimental y tenía un valor de 17,4 meses en el grupo control.

El porcentaje de pacientes que alcanzó MRD negativa fue mayor en los pacientes que recibieron daratumumab (29,0% vs 7,8%).

En el momento del análisis del estudio, la mediana de supervivencia global (OS) no se había alcanzado para ninguno de los grupos de tratamiento. La tasa estimada de OS a los 18 meses fue de 86,1% (IC 95%, 79,9 – 90,5) en el grupo experimental vs 75,6% (IC 95%, 59,8 – 85,9) en el

grupo control. El HR para OS fue de 0,64 (0,40 – 1,01), con el límite superior del intervalo atravesando el valor neutro y obteniéndose un valor p = 0,0534; hay que tener en cuenta que en el momento del análisis los datos estaban aún inmaduros.

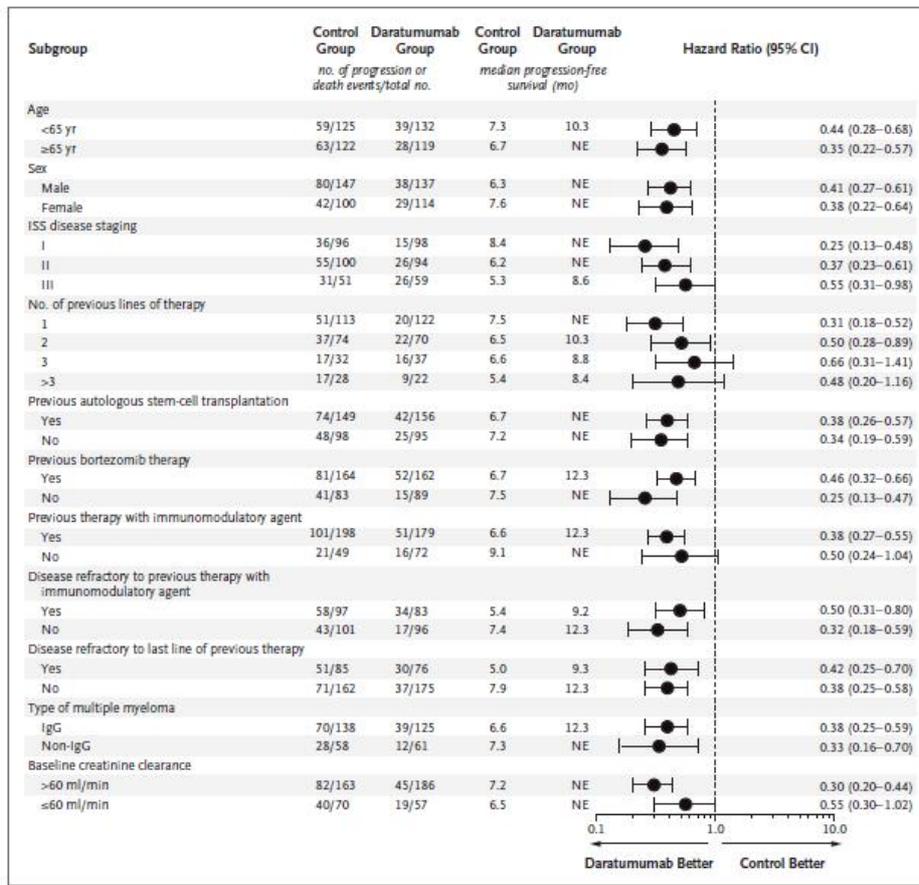
Ensayo clínico MMY3004. Palumbo et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Eng J Med 2016; 375:754-66.

Variable principal: Supervivencia libre de progresión (PFS)

El cálculo del tamaño de muestra se realizó estimando una muestra de 480 sujetos (240 por grupo) y 295 eventos de progresión o muerte para conseguir una potencia del 85% que detectase una reducción del 30% en el riesgo de progresión o muerte en el grupo experimental (HR 0,70).

En el estudio se obtuvo un HR de 0,39 (IC 95%, 0,28-0,53), p<0,001 para progresión o muerte en el grupo que recibió daratumumab frente al control, con una mediana de PFS no alcanzada (NA) en el grupo con daratumumab (IC 95%, 12,3-NA) y de 7,2 meses (IC 95%, 6,2-7,9) en el control. Esto implica que se alcanzó el objetivo primario en términos de PFS, con una reducción del 61% en el riesgo de progresión o muerte para los pacientes tratados con daratumumab + bortezomib + dexametasona vs los tratados con bortezomib + dexametasona. Los resultados en PFS fueron consistentes en todos los análisis de sensibilidad y en todos los subgrupos evaluados.

En el diagrama Forest Plot se puede observar el análisis de subgrupos preespecificado que se llevó a cabo. Se observa un alto grado de solapamiento y no existe evidencia de diferencias entre los subgrupos; los resultados fueron consistentes en todos los subgrupos estudiados.



Análisis de subgrupos (diagrama Forest Plot)

Palumbo et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Eng J Med 2016; 375:754-66.

Variabes secundarias

El análisis de los datos mostró un resultado mayor en la variable tiempo hasta progresión (TTP) en el grupo experimental que en el control, con un HR de 0,30 (IC 95%, 0,21-0,43), $p < 0,001$, y una mediana de TTP no alcanzada en los pacientes tratados con daratumumab + bortezomib + dexametasona y de 7,3 meses en los que recibieron bortezomib + dexametasona.

El efecto de la tasa de respuesta global (ORR) fue mayor en el grupo con daratumumab que en el control: 79,3% (IC 95%, 73,7-84,1) vs 59,9% (IC 95%, 53,5-66,1), $p < 0,001$. Estos datos son los obtenidos en el análisis por intención de tratar; si focalizamos en el grupo de pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento, los datos son de 82,9% (IC 95%, 77,5-87,5) vs 63,2% (IC 95%, 56,7-69,4), $p < 0,001$.

La tasa de pacientes que alcanzaron muy buena respuesta parcial (VGPR) o mejor fue del 56,6% (IC 95%, 50,4-62,7) vs 27,5 (IC 95%, 22-33,1), $p < 0,001$ en los pacientes que recibieron daratumumab; los datos ajustados al grupo de pacientes que recibió al menos una dosis de tratamiento son de 59,2% vs 29,1%.

El efecto de añadir daratumumab a la combinación bortezomib + dexametasona se tradujo en un aumento de la mediana de duración de la respuesta, con un valor de 7,9 meses (IC 95%, 6,7-11,3) para el grupo control y que, aunque no se alcanzó en el grupo que recibió daratumumab, presentaba un límite inferior del IC 95% de 11,5 meses.

El porcentaje de pacientes que alcanzó MRD negativa fue mayor en los pacientes que recibieron daratumumab (13,5% vs 2,8%).

En el momento del análisis del estudio, la mediana de supervivencia global (OS) no se había alcanzado para ninguno de los grupos de tratamiento. El HR en OS para el grupo con daratumumab vs el grupo control fue de 0,77 (IC 95%, 0,47-1,26), siendo no significativo ($p = 0,30$); hay que tener en cuenta que en el momento del análisis los datos estaban aún inmaduros.

C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

No se dispone de estudios de equivalencia publicados a fecha de 14/03/2017.

C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

Hasta el momento ninguna de las combinaciones con daratumumab se ha considerado ATE de ningún otro tratamiento.

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

Evaluación de la respuesta

La introducción de un criterio universal para la evaluación de la respuesta y su incorporación a los ensayos clínicos ha permitido comparar de forma más equitativa la respuesta conseguida por las diferentes alternativas terapéuticas existentes. En la actualidad, se utilizan ampliamente los establecidos por el IMWG.

A continuación, se refleja a modo de ejemplo la tabla recogida en el protocolo de uno de los ensayos³⁰ conteniendo los criterios del IMWG para evaluación de la respuesta al tratamiento:

International Uniform Response Criteria Consensus Recommendations

Response	Response Criteria
Stringent complete response (sCR)	<ul style="list-style-type: none"> CR as defined below, plus Normal FLC ratio, and Absence of clonal PCs by immunohistochemistry, immunofluorescence^a or 2- to 4-color flow cytometry
Complete response (CR) ^a	<ul style="list-style-type: none"> Negative immunofixation on the serum and urine, and Disappearance of any soft tissue plasmacytomas, and <5% PCs in bone marrow
Very good partial response (VGPR) ^a	<ul style="list-style-type: none"> Serum and urine M-component detectable by immunofixation, but not on electrophoresis or ≥90% reduction in serum M-protein plus urine M-protein <100 mg/24 hours
Partial response (PR)	<ul style="list-style-type: none"> ≥50% reduction of serum M-protein and reduction in 24-hour urinary M-protein by ≥90% or to <200 mg/24 hours If the serum and urine M-protein are not measurable, a decrease of ≥50% in the difference between involved and uninvolved FLC levels is required in place of the M-protein criteria If serum and urine M-protein are not measurable, and serum free light assay is also not measurable, ≥50% reduction in bone marrow PCs is required in place of M-protein, provided baseline bone marrow plasma cell percentage was ≥30% In addition to the above criteria, if present at baseline, a ≥50% reduction in the size of soft tissue plasmacytomas is also required.
Minimal response (MR)	<ul style="list-style-type: none"> In subjects with relapsed refractory myeloma adopted from the EBMT criteria (Blade 1998).³ ≥25% but ≤49% reduction of serum M-protein and reduction in 24-hour urine M-protein by 50% to 89% In addition to the above criteria, if present at baseline, 25% to 49% reduction in the size of soft tissue plasmacytomas is also required No increase in size or number of lytic bone lesions (development of compression fracture does not exclude response)
Stable disease (SD)	<ul style="list-style-type: none"> Not meeting criteria for CR, VGPR, PR, MR, or progressive disease
Progressive disease (PD) ^a	<ul style="list-style-type: none"> Increase of 25% from lowest response value in any one of the following: <ul style="list-style-type: none"> Serum M-component (absolute increase must be ≥0.5 g/dL), Urine M-component (absolute increase must be ≥200 mg/24 hours), Only in subjects without measurable serum and urine M-protein levels: the difference between involved and uninvolved FLC levels (absolute increase must be >10 mg/dL) Only in subjects without measurable serum and urine M-protein levels and without measurable disease by FLC levels, bone marrow PC percentage (absolute percentage must be ≥10%) Bone marrow plasma cell percentage: the absolute percentage must be >10% Definite development of new bone lesions or soft tissue plasmacytomas or definite increase in the size of existing bone lesions or soft tissue plasmacytomas Development of hypercalcemia (corrected serum calcium >11.5 mg/dL) that can be attributed solely to the PC proliferative disorder

EBMT = European Group for Blood and Marrow Transplantation; FLC = free light chain; PC = plasma cell

(1) Todas las categorías que hacen referencia a la respuesta (CR, sCR, VGPR, PR, MR y PD), requieren 2 medidas consecutivas realizadas previamente a la institución de un nuevo tratamiento.

(2) CR, sCR, VGPR, PR y SD requieren adicionalmente la ausencia de evidencia de progresión.

A pesar de la aceptación universal de estos criterios, se observó que seguían recayendo pacientes que ya habían alcanzado una respuesta completa, reflejando así una enfermedad persistente que no podía ser detectada con las técnicas de evaluación recomendadas. Se introdujo el parámetro *stringent complete response* (respuesta completa estricta) que incluía criterios de respuesta completa además de una ratio de cadenas ligeras normal y ausencia de células clonales en médula ósea por inmunohistoquímica inmunofluorescencia. Aún así, IMWG ha redefinido recientemente los criterios para definir una respuesta completa, incluyendo ahora la medición de MRD (mínima enfermedad residual)³¹. Hoy día se ha observado que la negativización de la MRD es uno de los factores más importantes de los que contribuyen a la relación entre calidad de la respuesta y resultados a largo plazo. En estudios previos, se ha evidenciado que en pacientes que habían alcanzado respuesta completa, los que presentaban MRD positiva tenían una PFS inferior que aquellos que tenían MRD negativa.

Cabe señalar que en los dos ensayos de daratumumab en combinación que se evalúan, la MRD se incluyó como una de las variables secundarias. A continuación, se recoge la actualización de los criterios del IMWG con la medición de MRD:

Response criteria*	
IMWG MRD criteria (requires a complete response as defined below)	
Sustained MRD-negative	MRD negativity in the marrow (NGF or NGS, or both) and by imaging as defined below, confirmed minimum of 1 year apart. Subsequent evaluations can be used to further specify the duration of negativity (eg. MRD-negative at 5 years)†
Flow MRD-negative	Absence of phenotypically aberrant clonal plasma cells by NGF± on bone marrow aspirates using the EuroFlow standard operation procedure for MRD detection in multiple myeloma (or validated equivalent method) with a minimum sensitivity of 1 in 10 ⁵ nucleated cells or higher
Sequencing MRD-negative	Absence of clonal plasma cells by NGS on bone marrow aspirate in which presence of a clone is defined as less than two identical sequencing reads obtained after DNA sequencing of bone marrow aspirates using the LymphoSIGHT platform (or validated equivalent method) with a minimum sensitivity of 1 in 10 ⁵ nucleated cells or higher
Imaging plus MRD-negative	MRD negativity as defined by NGF or NGS plus disappearance of every area of increased tracer uptake found at baseline or a preceding PET/CT or decrease to less than mediastinal blood pool SUV or decrease to less than that of surrounding normal tissue¶
Standard IMWG response criteria 	
Stringent complete response	Complete response as defined below plus normal FLC ratio** and absence of clonal cells in bone marrow biopsy by immunohistochemistry (κ/λ ratio ≤4:1 or ≥1:2 for κ and λ patients, respectively, after counting ≥100 plasma cells)††
Complete response	Negative immunofixation on the serum and urine and disappearance of any soft tissue plasmacytomas and <5% plasma cells in bone marrow aspirates

(Continúa)

Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17:328-46.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

Se realizó una búsqueda bibliográfica (con fecha 27/09/2017) de revisiones sistemáticas en la Cochrane Library y en la base de datos PROSPERO, no obteniéndose ningún resultado actual para su análisis.

Se dispone de una evaluación del *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER) que recopilaba toda la evidencia disponible hasta ese momento sobre el tratamiento en mieloma múltiple en recaída o refractario, y comparaba la efectividad y el valor de las diferentes opciones terapéuticas [fecha de publicación 09/06/2016]³². Se incluyeron en la comparativa:

- Carfilzomib con lenalidomida y dexametasona (CFZ+LEN+DEX)
- Daratumumab en monoterapia (DARA)
- Elotuzumab con lenalidomida y dexametasona (ELO+LEN+DEX)
- Ixazomib con lenalidomida y dexametasona (IX+LEN+DEX)
- Panobinostat con bortezomib y dexametasona (PAN+BOR+DEX)
- Pomalidomida con dexametasona a bajas dosis (POM+LoDEX)

Los estudios analizados fueron ensayos fase III excepto en el caso de daratumumab en monoterapia, que había sido aprobado sobre la base de un ensayo fase II. Las poblaciones de los ensayos que evaluaban CFZ, ELO, IX y PAN (en combinación con LEN o BOR más DEX) eran pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario, con 1-3 líneas de tratamiento previas y similares en la distribución de regímenes anteriores. Por el contrario, los ensayos de POM+LoDEX y DARA incluían pacientes con niveles más avanzados de enfermedad (mediana de 5 líneas de tratamiento previas frente a 1-2 líneas en el resto de ensayos considerados).

En la siguiente tabla se reflejan los estudios incluidos en la comparación y los resultados de cada uno:

Key Trials	Patient Characteristics	Treatment	Comparator	Harms (Treatment Arm)
ASPIRE¹⁶ Open-label RCT Phase III Carfilzomib (CFZ)	<ul style="list-style-type: none"> • Median age: 64 • ECOG=2: 9.5% • ISS Stage III: 20% • Previous SCT: 57% • High risk: 12.6% • Prior regimens (median): 2 • Prior BOR: 65.8% • Prior LEN: 19.8% 	CFZ+LEN+DEX (n=396)	LEN+DEX (n=396)	<ul style="list-style-type: none"> • D/C due to AEs: 15% • SAEs: 60% • Tx-related deaths: 2%
		<ul style="list-style-type: none"> • Median f/u: 32.3 m • OS HR: 0.79 (95% CI: 0.63-0.99; p=0.04) • PFS HR: 0.69 (95% CI: 0.57-0.83) • Median PFS: 26.3 m • ORR: 87.1% 	<ul style="list-style-type: none"> • Median f/u: 31.5 m • Median PFS: 17.6 m • ORR: 66.7%, p<0.001 	
SIRIUS²⁰ Open-label single-arm study Phase II Daratumumab (DARA)	<ul style="list-style-type: none"> • Median age: 63.5 • ECOG=2: 8% • ISS Stage III: 38% • Previous SCT: 80% • del(17p): 17% • Prior regimens (median): 5 • Refractory to LEN & BOR: 82% 	DARA (n=106)	None	<ul style="list-style-type: none"> • D/C due to AEs: 5% • SAEs: 30% • Tx-related deaths: 0
		<ul style="list-style-type: none"> • Median f/u: 9.3 m • Median OS: 17.5 m (95% CI: 13.7-NE) • Median PFS: 3.7 m • ORR: 29.2% 		
ELOQUENT-2¹⁷ Open-label RCT Phase III Elotuzumab (ELO)	<ul style="list-style-type: none"> • Median age: 66 • ECOG=2: 9% • ISS Stage III: 21% • Previous SCT: 54% • del(17p): 32% • Prior regimens (median): 2 • Prior BOR: 70% • Prior LEN: 6% 	ELO+LEN+DEX (n=321)	LEN+DEX (n=325)	<ul style="list-style-type: none"> • D/C due to AEs: 13% • SAEs: 65% • Tx-related deaths: 2%
		<ul style="list-style-type: none"> • Median f/u: 24.5 m • OS HR: 0.77 (95% CI: 0.61-0.97) • PFS HR: 0.70 (95% CI: 0.57-0.85; p<0.001) • Median PFS: 19.4 m • ORR: 79% 	<ul style="list-style-type: none"> • Median PFS: 14.9 m • ORR: 66%, p<0.001 	
TOURMALINE-MM1²¹ Double-blind RCT Phase III Ixazomib (IX)	<ul style="list-style-type: none"> • Median age: 66 • ECOG=2: 6% • ISS Stage III: 12% • Previous SCT: 57% • High risk: 19% • Prior regimens (median): 1 • Prior BOR: 69% • Prior LEN: 12% 	IX+LEN+DEX (n=360)	Placebo+LEN+DEX (n=362)	<ul style="list-style-type: none"> • D/C due to AEs: 17% • SAEs: 47% • Tx-related deaths: NR
		<ul style="list-style-type: none"> • Median f/u (PFS): 23 m • Deaths: 22.5% • PFS HR: 0.74 (95% CI: 0.59-0.94; p=0.01) • Median PFS: 20.6 m • ORR: 78% 	<ul style="list-style-type: none"> • Deaths: 24.8% • Median PFS: 14.7 m • ORR: 72%, p=0.04 	
PANORAMA-1¹⁸ Double-blind RCT Phase III Panobinostat (PAN)	<ul style="list-style-type: none"> • Median age: 63 • ECOG=2: 5% • ISS Stage III: 22% • Previous SCT: 58% • 1 prior regimen: 51% • Prior BOR+DEX: 38% • Prior LEN: 21% 	PAN+BOR+DEX (n=387)	Placebo+BOR+DEX (n=381)	<ul style="list-style-type: none"> • D/C due to AEs: 36% • SAEs: 60% • Tx-related deaths: 3%
		<ul style="list-style-type: none"> • Median f/u: 6.4 m • OS HR: 0.94 (95% CI: 0.78-1.14; p=0.5435) • PFS HR: 0.63 (95% CI: 0.52-0.76; p<0.0001) • Median PFS: 11.99 m • ORR: 60.7% 	<ul style="list-style-type: none"> • Median f/u: 5.9 m • Median PFS: 8.08 m • ORR: 54.6%, p=0.09 	
MM-003²² Open-label RCT Phase III Pomalidomide (POM)	<ul style="list-style-type: none"> • Median age: 65 • ECOG 2-3: 18% • ISS Stage III: 32% • Previous SCT: 70% • Prior regimens (median): 5 • Prior LEN & BOR: 100% • Refractory to LEN & BOR: 75% 	POM+LoDEX (n=302)	HIDEX (n=153)	<ul style="list-style-type: none"> • D/C due to AEs: 9% • SAEs: 61% • Tx-related deaths: 4%
		<ul style="list-style-type: none"> • Median f/u (PFS): 10.0 m • OS HR: 0.74 (95% CI: 0.56-0.97; p=0.285) • PFS HR: 0.48 (0.39-0.60; p<0.0001) • Median PFS: 4.0 m • ORR: 31% 	<ul style="list-style-type: none"> • Median PFS: 1.9 m • ORR: 10%, p<0.0001 	

ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status score; ISS=International Staging System; SCT= stem cell transplant; f/u=follow-up; OS=overall survival; PFS=Progression-free survival; HR=hazard ratio; ORR=overall response rate; D/C=discontinuation; SAEs=serious adverse events; Tx=treatment.

Todos los ensayos utilizaron la PFS como variable principal, excepto el estudio SIRIUS de DARA que empleó ORR. En todos hubo mejoría estadísticamente significativa en la PFS, del rango 5-9 meses en los ensayos de ELO, CFZ e IX y 3,9 meses en el de PAN+BOR+DEX, aunque la mediana del seguimiento para PFS fue menor que en los demás. En el ensayo de POMA, la PFS fue menor (2,1 meses) coherentemente al grado de enfermedad más avanzada de la población incluida.

Limitaciones

Excepto para el ensayo de POM+LoDEX, no están disponibles los datos de OS.

La eficacia de PAN fue cuestionada por la FDA debido al elevado número de datos censurados en el estudio PANORAMA-1. En cuanto a POM+LoDEX, la elección de dexametasona a altas dosis como comparador estaba justificado en el momento del diseño del ensayo; sin embargo, con la aparición de estos nuevos tratamientos probablemente deje de ser un control adecuado. La mayor limitación respecto a estos nuevos tratamientos la arroja la falta de comparaciones directas entre ellos.

Evaluación de la efectividad

Los responsables de la revisión consideran con un nivel de certeza moderado que CFZ, ELO e IX, con LEN+DEX, proporcionan un mayor beneficio clínico en segunda y tercera línea o posteriores que LEN+DEX solas en mieloma múltiple en recaída o refractario. En segunda línea no consideran que haya evidencia suficiente que avale el uso de PAN+BOR+DEX o POM+LoDEX. Aunque ha sido el único régimen que ha demostrado una mejoría estadísticamente significativa en OS, no existe evidencia del beneficio relativo de POM+LoDEX con respecto a otros regímenes que no sean dexametasona a altas dosis. Para DARA en monoterapia, la evidencia se consideró insuficiente para determinar el beneficio segunda o tercera línea o posteriores dado que no se disponía aún de datos obtenidos de un ensayo clínico aleatorizado. En el cuadro siguiente se resumen las consideraciones del ICER sobre la evidencia de estos tratamientos:

Table ES3. ICER evidence ratings, by regimen and line of therapy

Regimen	Comparator	Evidence Rating	
		Second-Line Therapy	Third-Line Therapy
CFZ+LEN+DEX	LEN+DEX	B+	B+
ELO+LEN+DEX	LEN+DEX	B+	B+
IX+LEN+DEX	LEN+DEX	B+	B+
PAN+BOR+DEX	BOR+DEX	I	P/I
POM+LoDEX	HiDEX	I	P/I
DARA	None	I	I

High Certainty: A = Superior, B = Incremental, C = Comparable, D = Inferior; Moderate Certainty: B+=Incremental or Better, C+= Comparable or Better, P/I = Promising but Inconclusive, I = Insufficient; Low Certainty: I = Insufficient

No existen datos comparativos que permitan establecer el beneficio en salud de un tratamiento frente a otro con certeza.

5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

Las comparativas indirectas en mieloma múltiple son difíciles dada la heterogeneidad de las poblaciones de pacientes y en el diseño de los estudios que se comparan. Estas diferencias hacen que las conclusiones que de ellas se extrapolen deban interpretarse con cautela.

En fecha 15/03/2017 se realizó búsqueda bibliográfica en Medline y en los buscadores de Embase y TripDatabase. Se dispone de 2 network meta- análisis que incluyen las opciones de tratamiento con evidencia reciente para mieloma múltiple en recaída o refractario

El network meta-análisis realizado por van Beurden-Tan et al. (2017)³³ evaluó los tratamientos empleados en mieloma múltiple en recaída o refractario, incluyendo diecisiete ensayos clínicos aleatorizados que abarcaban dieciocho opciones terapéuticas: (1) dexametasona, (2) oblimersen + dexametasona, (3) talidomida, (4) talidomida + dexametasona, (5) bortezomib, (6) bortezomib + dexametasona, (7) lenalidomida + dexametasona, (8) doxorubicina liposomal pegilada + bortezomib, (9) bortezomib + talidomida + dexametasona, (10) vorinostat + bortezomib, (11) panobinostat + bortezomib + dexametasona, (12) carfilzomib + lenalidomida + dexametasona, (13) pomalidomida + dexametasona, (14) elotuzumab + lenalidomida + dexametasona, (15) carfilzomib + dexametasona, (16) ixazomib + lenalidomida + dexametasona, (17) daratumumab + lenalidomida + dexametasona, y (18) daratumumab + bortezomib + dexametasona. Se representan en el siguiente esquema:

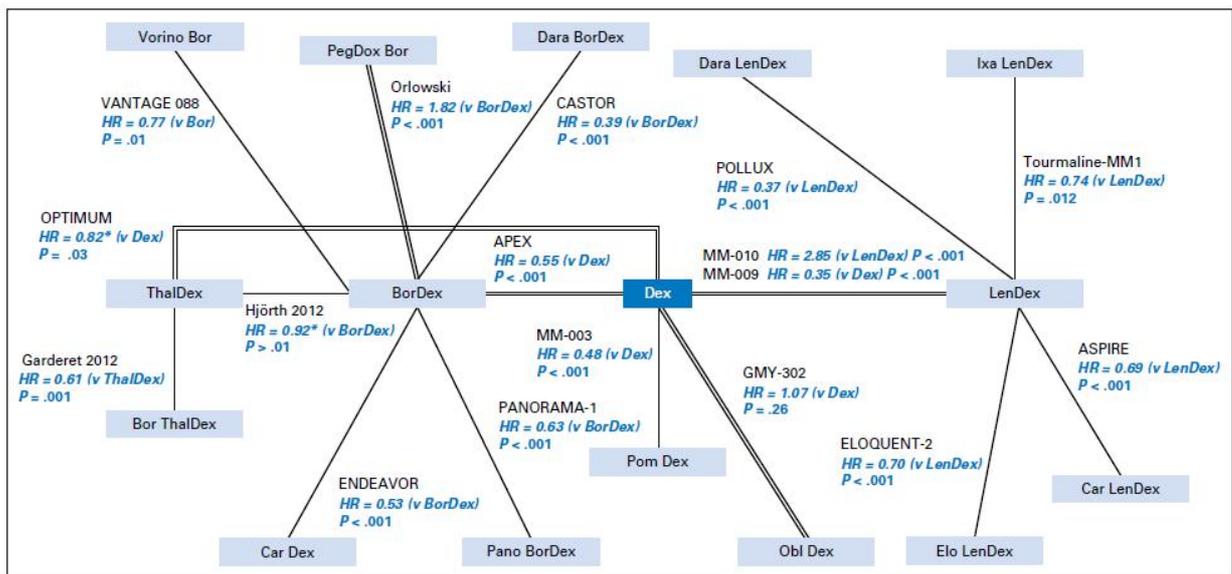


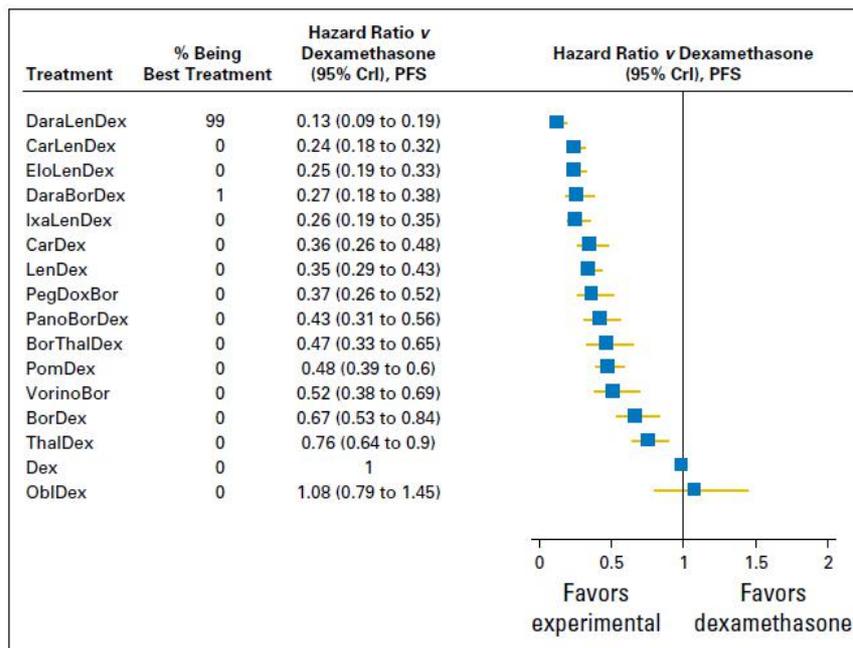
Fig 3. Network of relapsed/refractory multiple myeloma randomized controlled trials used for the network meta-analysis. (*) Estimated from other values; double lines indicate use of time to progression instead of PFS outcome; dark blue box indicates the reference treatment. Bor, bortezomib; Car, carfilzomib; Dara, daratumumab; Dex, dexamethasone; Elo, elotuzumab; HR, hazard ratio; Ixa, ixazomib; Len, lenalidomide; Obl, oblimersen; Pano, panobinostat; PegDox, pegylated liposomal doxorubicin; PFS, progression-free survival; Pom, pomalidomide; Thal, thalidomide; Vorino, vorinostat.

Se analizaron los datos disponibles en cuanto a HR, PFS, TTP y/u OS. Si el ensayo clínico no incluía el dato de HR para PFS, el HR para TTP se utilizó como aproximación para PFS. Como comparador común se eligió en primera instancia el tratamiento con dexametasona, aunque se realizó un segundo análisis frente a bortezomib + dexametasona y lenalidomida + dexametasona por ser estas combinaciones más frecuentemente empleadas como comparadores en los ensayos clínicos.

La mediana de edad de los pacientes incluidos en estos ensayos fue de 59-71 años, con una mediana de 2 (1-11) líneas de tratamiento previas. En diez de los ensayos se indicó explícitamente el HR con el correspondiente intervalo de confianza para PFS; seis estudios sólo presentaron resultados de TTP; uno sólo presentó el HR con el valor p y otro concluyó que no existían diferencias estadísticamente significativas en PFS.

Se realizaron las siguientes asunciones: (1) la eficacia relativa de bortezomib vs dexametasona fue la misma que para bortezomib + dexametasona vs dexametasona; (2) la eficacia relativa de talidomida vs dexametasona fue la misma que para talidomida + dexametasona vs dexametasona; (3) TTP podía usarse como aproximación para el PFS en caso de que no se hubiese indicado HR con intervalos de confianza para PFS; (4) no existía diferencia de eficacia según el método de administración (intravenoso o subcutáneo en el caso de bortezomib) y la pauta posológica (100 vs 200 vs 400 mg en el caso de talidomida).

En la siguiente figura se presentan los resultados que se obtuvieron cuando dexametasona se usó como comparador. Todos los tratamientos aparecen ordenados el HR obtenido frente a dexametasona y acompañados por el IC 95%. Se indica también la probabilidad de ser el mejor tratamiento de entre todos los disponibles.



Relapsed/refractory multiple mieloma treatments' network-meta-analysis results of progression-free survival outcomes. Bor, bortezomib; Car, carfilzomib; CrI, intervalo de confianza; Dara, daratumumab; Dex, dexametasona; Elo, elotuzumab; Ixa, ixazomib; Len, lenalidomida; Obl, oblimersen; Pano, panobinostat; PegDox, doxorubicina liposomal pegilada; PFS, supervivencia libre de progresión; Pom, pomalidomida; Thal, talidomida; Vorino, vorinostat.

La mayor parte de los tratamientos fueron significativamente mejores que dexametasona sola, con HR que iban desde 0,13 hasta 1,08. La combinación daratumumab + lenalidomida + dexametasona fue identificada como la opción más efectiva de tratamiento para pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario. Esta observación está basada en el hecho de que esta combinación obtuvo el mejor HR comparado con dexametasona (HR 0,13, IC 95%, 0,09 - 0,19) y en que en el 99% de las simulaciones realizadas fue el tratamiento más efectivo (en un 1% fue daratumumab + bortezomib + dexametasona). Las siguientes cuatro opciones de tratamiento fueron consideradas como segunda mejor opción basada en la similitud en los HR obtenidos frente a dexametasona: carfilzomib + lenalidomida + dexametasona (HR 0,24, IC 95% 0,18 - 0,32), elotuzumab + lenalidomida + dexametasona (HR 0,25, IC 95%, 0,19 - 0,33), daratumumab + bortezomib + dexametasona (HR 0,27, IC 95%, 0,18 - 0,38) e ixazomib + lenalidomida + dexametasona (HR 0,26, IC 95%, 0,19 - 0,35).

La segunda comparación fue realizada frente a bortezomib + dexametasona y posteriormente frente lenalidomida + dexametasona. Para bortezomib + dexametasona, se obtuvieron valores de HR en el rango 0,19 - 1,57 (con doce tratamientos significativamente mejores), y para lenalidomida + dexametasona, valores de HR de 0,37 a 3,0 (con cuatro tratamientos significativamente mejores: daratumumab + lenalidomida + dexametasona, carfilzomib + lenalidomida + dexametasona, elotuzumab + lenalidomida + dexametasona e ixazomib + lenalidomida + dexametasona). Frente a este último comparador de lenalidomida + dexametasona, resultaba que la combinación daratumumab + bortezomib + dexametasona obtuvo un mejor resultado (HR 0,73), pero no fue estadísticamente significativo (IC 95%, 0,48 - 1,15).

Este meta-análisis presenta la limitación de que no se investigó la heterogeneidad de los ensayos (se argumentó por la existencia de un limitado número de estudios disponibles para sustentar cada línea en la red) y se utilizó un modelo de efectos fijos.

Como conclusión, señalan la combinación daratumumab + lenalidomida + dexametasona como la mejor opción de tratamiento para prolongar la PFS. Las cinco combinaciones consideradas mejores opciones terapéuticas estaban basadas en una triple terapia: cuatro de ellas incluían una lenalidomida + dexametasona acompañadas de un tercer fármaco (daratumumab, carfilzomib,

elotuzumab o ixazomib) y una de ellas incluía bortezomib + dexametasona acompañados de daratumumab.

Variable principal estudiada	Grupo experimental	Grupo control	RR/OR/HR/DM/RAR (IC 95%)	P
TTP	Oblimersen + dexametasona	Dexametasona	HR 1,07 (0,70 - 1,45)	0,26
TTP	Bortezomib	Dexametasona	HR 0,55 (0,41 - 0,74)	< 0,001
TTP	Lenalidomida + dexametasona	Dexametasona	HR 0,35 (0,27 - 0,47)	< 0,001
TTP	Lenalidomida + dexametasona	Dexametasona	HR 0,35 (0,27 - 0,46)	< 0,001
TTP	Doxorrubicina liposomal pegilada + bortezomib	Bortezomib	HR 0,55 (0,43 - 0,71)	< 0,001
TTP	Talidomida + bortezomib + dexametasona	Bortezomib + dexametasona	HR 0,61 (0,45 - 0,82)	< 0,001
TTP	Talidomida	Dexametasona	HR 0,82 (0,68 - 0,99)	0,03
PFS	Talidomida + dexametasona	Bortezomib + dexametasona	HR 0,92 (0,68 - 1,25)	> 0,01
PFS	Vorinostat + bortezomib	Bortezomib	HR 0,77 (0,64 - 0,93)	0,01
PFS	Panobinostat + bortezomib + dexametasona	Bortezomib + dexametasona	HR 0,63 (0,52 - 0,76)	< 0,001
PFS	Carfilzomib + lenalidomida + dexametasona	Lenalidomida + dexametasona	HR 0,69 (0,57 - 0,83)	< 0,001
PFS	Pomalidomida + dexametasona	Dexametasona	HR 0,48 (0,39 - 0,6)	< 0,001
PFS	Elotuzumab + lenalidomida + dexametasona	Lenalidomida + dexametasona	HR 0,7 (0,57 - 0,85)	< 0,001
PFS	Carfilzomib + dexametasona	Bortezomib + dexametasona	HR 0,53 (0,44 - 0,64)	< 0,001
PFS	Ixazomib + lenalidomida + dexametasona	Lenalidomida + dexametasona	HR 0,74 (0,59 - 0,94)	0,012
PFS	Daratumumab + lenalidomida + dexametasona	Lenalidomida + dexametasona	HR 0,37 (0,27 - 0,51)	< 0,001
PFS	Daratumumab + bortezomib + dexametasona	Bortezomib + dexametasona	HR 0,39 (0,28 - 0,54)	< 0,001

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA COMPARACIÓN INDIRECTA

Se interpretan correctamente SI NO Dudoso

Cómo se interpretaron:

Se discutió la heterogeneidad SI NO Dudoso

Se realizó análisis de sensibilidad (reanálisis cambiando datos de partida de la comparación) SI NO

Otros comentarios: Se incluyeron 17 ECA que incluían 18 opciones terapéuticas para el tratamiento del mieloma múltiple en recaída o refractario. Como comparador común se eligió dexametasona, aunque posteriormente la comparación se realizó también frente a bortezomib + dexametasona y frente a lenalidomida + dexametasona, por ser regímenes de tratamiento que últimamente están siendo más frecuentemente empleados como comparadores en los ensayos clínicos. Como variable principal se utilizó la PFS, aunque en los casos en los que ésta no se había calculado en el correspondiente ensayo, se empleó como aproximación el TTP. Se obtuvieron los HR para cada combinación de tratamiento versus el comparador, con IC 95%. Debido al limitado número de estudios que sustentaban cada línea en la red, no se investigó la heterogeneidad y se utilizó un modelo de efectos fijos. Se realizaron análisis posteriores frente a bortezomib/dexametasona y lenalidomida/dexametasona.

Está justificada la comparación indirecta: SI NO Dudoso

Realizada por: Laboratorio fabricante Patrocinada por laboratorio Organismo independiente

Nombre: Supported by the Netherlands Organisation for Health Research and Development.

Además del ya comentado, se dispone de un network meta-análisis incluido en la revisión que realiza el ICER de los tratamientos disponibles para el mieloma múltiple en recaída o refractario [fecha de publicación 09/06/2016]³². No se incluyeron ninguna de las combinaciones de daratumumab dado que los resultados de los ensayos clínicos fase III sobre daratumumab +

lenalidomida + dexametasona y daratumumab + bortezomib + dexametasona no estaban aún publicados.

Se llevó a cabo un modelo de efectos fijos con un análisis de sensibilidad planificado en determinados subgrupos para evaluar la heterogeneidad.

ELO+LEN+DEX y CFZ+LEN+DEX mostraron mejoría en OS *versus* LEN+DEX, mientras que PAN+BOR+DEX frente a BOR+DEX produjo un IC95% creíble pero que abarcaba al 1. No se incluyó en este análisis a IX+LEN+DEX por no estar disponible el HR para OS. Cuando se compararon los nuevos tratamientos entre ellos, los HR estimados estuvieron muy cerca del valor neutro y presentaban IC amplios que incluían al 1, lo que imposibilita establecer conclusiones sobre diferencias en actividad.

Los resultados fueron similares cuando se analizó la PFS, obteniéndose HR cerca de la unidad y con IC que incluían el valor neutro, no permitiendo establecer un ranking de actividad.

A continuación, se refleja el diagrama para PFS con la relación entre todos los regímenes y la tabla con el resultado del network meta-análisis con los resultados para PFS.

Figure D2. Progression-free survival network diagram

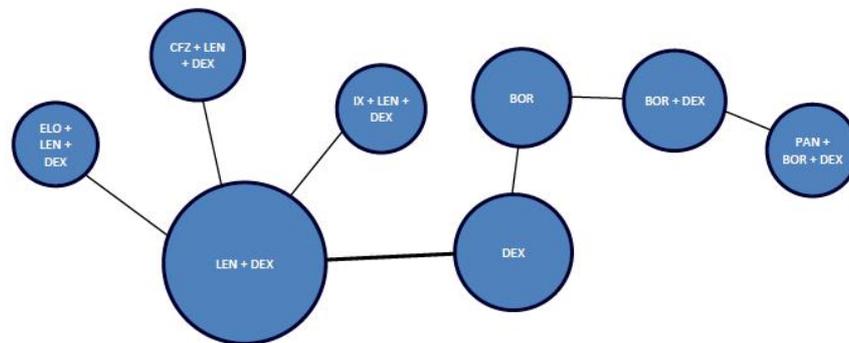


Table D4. Network meta-analysis: Overall PFS

PAN BOR DEX																						
0.78 (0.41 to 1.51)		CFZ LEN DEX																				
0.77 (0.40 to 1.50)	0.99 (0.75 to 1.30)	ELO LEN DEX																				
0.73 (0.37 to 1.44)	0.93 (0.69 to 1.26)	0.95 (0.70 to 1.28)	IX LEN DEX																			
0.58 (0.48 to 0.71)	0.74 (0.39 to 1.39)	0.75 (0.40 to 1.41)	0.80 (0.42 to 1.52)	BOR DEX																		
0.54 (0.29 to 1.02)	0.69 (0.57 to 0.83)	0.70 (0.57 to 0.86)	0.74 (0.59 to 0.93)	0.93 (0.51 to 1.71)	LEN DEX																	
0.34 (0.20 to 0.60)	0.44 (0.31 to 0.62)	0.45 (0.31 to 0.64)	0.47 (0.32 to 0.69)	0.59 (0.35 to 1.01)	0.64 (0.47 to 0.86)	BOR																
0.19 (0.10 to 0.35)	0.24 (0.18 to 0.32)	0.25 (0.19 to 0.32)	0.26 (0.19 to 0.35)	0.33 (0.18 to 0.58)	0.35 (0.29 to 0.42)	0.55 (0.44 to 0.69)	DEX															

FE Model:
 resdev, 6.996 vs. 8;
 DIC = -4.288

Con posterioridad a la elaboración de estas revisiones y comparaciones, se han publicado datos actualizados de PFS y OS para varios de los estudios incluidos.

También se dispone de un network meta-análisis de Botta et al. (2017)³⁴ que incluye los regímenes actualmente empleados en el tratamiento del mieloma múltiple. Se utilizaron aproximaciones tanto Bayesiana como frecuentista para comparar las distintas opciones de

tratamiento. Los regímenes se ordenaron teniendo en cuenta como variables de supervivencia OS y PFS, de eficacia ORR y CR, y de seguridad los eventos adversos grado 3 y 4 más frecuentes en cada ensayo.

Dieciocho estudios fueron elegidos para su inclusión en el NMA, siendo los tratamientos clasificados en nueve grupos: dexametasona, bortezomib, IMiDs, bortezomib + HDACs, bortezomib + mAbs, bortezomib + otros fármacos, carfilzomib, PI + IMiDs, e IMiDs + mAbs. Se consideró la probabilidad de cada grupo de tratamiento de ser el más efectivo y seguro teniendo en cuenta todas las variables de eficacia (PFS, OS, ORR, CR), y seguridad implicadas en el análisis.

En primer lugar, se empleó una aproximación Bayesiana. Para obtener un ranking global, se estimaron los valores SUCRA (*Surface Under the Cumulative Ranking Curve*) para PFS, OS, ORR, CR y variables de seguridad para cada grupo de tratamiento, resultando un valor medio que permitió ordenar todos los grupos incluidos en el análisis. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

B

	PFS	OS	ORR	CR	TOX	average	ranking
IMiDs+mAb	86.4	85.9	79	41.3	69.3	72.38	1
PI+IMiDs	65.1	81.3	68.1	67.5	58.6	68.12	2
BORT+mAb	76.7	73.2	68.2	63.1	47.3	65.7	3
CARF	75	56.1	69.6	72.7	26	59.88	4
IMiDs	28.3	47.5	25.2	28.3	74.2	40.7	5
BORT+HDAC	52.2	45.2	59.9	18	13.7	37.8	6
BORT+OTHERS	48.5	34.4	48.5	9.5	21.5	32.48	7
BORT	17.9	23.6	31.2	0.2	39.7	22.52	8
DEX	0	2.8	0.4	0	99.7	20.58	9

Posteriormente, se realizó el mismo análisis teniendo en cuenta ya no grupos de tratamiento sino regímenes específicos. Se observó que la combinación daratumumab + lenalidomida + dexametasona obtuvo la puntuación más alta, seguida de carfilzomib + lenalidomida + dexametasona y daratumumab + bortezomib + dexametasona.

	PFS	OS	ORR	CR	TOX	average	ranking
DAR+IMiDs+DEX	0.894	0.813	0.748	0.583	0.561	0.7198	1
CARF+IMiDs+DEX	0.572	0.662	0.691	0.635	0.607	0.6334	2
DAR+BORT+DEX	0.834	0.537	0.691	0.834	0.381	0.6154	3
BORT+IMiDs+DEX	0.636	0.758	0.58	0.575	0.436	0.597	4
ELO+IMiDs+DEX	0.563	0.681	0.545	0.292	0.678	0.5518	5
CARF+DEX	0.675	0.505	0.602	0.61	0.365	0.5514	6
ELO+BORT+DEX	0.458	0.737	0.449	0.464	0.602	0.542	7
IXA+IMiDs+DEX	0.516		0.46	0.498	0.642	0.529	8
BEV+BORT	0.441	0.711	0.491	0.49	0.449	0.5164	9
PAN+BORT+DEX	0.562	0.431	0.479	0.607	0.289	0.4736	10
VOR+BORT	0.417	0.443	0.584	0.548	0.314	0.4612	11
PLD+BORT	0.597	0.342	0.439	0.58	0.299	0.4514	12
IMiDs+/-DEX	0.284	0.443	0.317	0.359	0.666	0.4138	13
SILT+BORT	0.344	0.092	0.489	0.568	0.337	0.366	14
BORT+/-DEX	0.201	0.264	0.37	0.461	0.441	0.3474	15
DEX	0.006	0.081	0.066	0.096	0.933	0.2364	16

Worse  Better

Cuando el NMA se repitió empleando una aproximación frecuentista se obtuvieron resultados similares.

Como posible limitación del estudio, se señala que no hay que olvidar la posible ocurrencia de sesgos en la realización de network meta-análisis debidos tanto a la heterogeneidad de los fármacos como a las poblaciones de pacientes incluidas en el análisis.

5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

Daratumumab/bortezomib/dexametasona y carfilzomib/dexametasona

Se dispone de comparación directa de daratumumab + bortezomib + dexametasona frente a bortezomib + dexametasona (estudio MMY3004, CASTOR)³⁰ y de carfilzomib + dexametasona frente a bortezomib + dexametasona (estudio ENDEAVOR)¹⁵. Se realiza una comparación indirecta de elaboración propia de daratumumab + bortezomib + dexametasona frente a carfilzomib + dexametasona, tomando como comparador común bortezomib + dexametasona.

El perfil de los pacientes incluidos fue similar en ambos ensayos. La mediana de edad fue de 64 años en el estudio MMY3004 y 65 años en el ENDEAVOR, con una distribución de edad también semejante. El estadio de la enfermedad al inicio del tratamiento era en un aproximadamente 40% de los pacientes un estadio I (clasificación ISS). Los pacientes habían recibido en ambos casos una mediana de 2 líneas de tratamiento previas.

Algunas ligeras diferencias entre ambos ensayos se muestran en el tipo de tratamiento previo: en el estudio MMY3004, un 60-70% de los pacientes habían recibido terapia previa con un inhibidor del proteasoma, en un 70-75% con un fármaco inmunomodulador y aproximadamente la mitad de los pacientes habían sido tratados con ambos. En el ensayo ENDEAVOR, por el contrario, un menor porcentaje de los pacientes (55%) había sido tratado previamente con un inhibidor del proteasoma, mientras que existía un mayor % de pacientes con un tratamiento inmunomodulador previo (83%-91%). Aún así, pensamos que el perfil de pacientes es lo suficientemente similar como para poder ser susceptible de comparación.

Otra característica diferencial es la duración del tratamiento con bortezomib+dexametasona, que en el estudio ENDEAVOR se administró hasta progresión o toxicidad no tolerada mientras que en CASTOR fue hasta un máximo de 8 ciclos.

No obstante, existen dos hechos que podrían ser causa de sesgo y que hacen que los resultados de la comparación indirecta deban interpretarse con cautela: diferente duración de la mediana de seguimiento del grupo control en ambos ensayos (7,4 meses en CASTOR y 11,1 meses en ENDEAVOR) y el hecho de que el grupo control parezca responder mejor en el estudio ENDEAVOR (mediana PFS 9,4 meses) que en el CASTOR (mediana PFS 7,2 meses). Esto último puede compensarse por medio del método de ajuste que se ha utilizado.

Evaluación de la posible equivalencia clínica

El escenario es demasiado complejo (por tratamientos previos, respuesta de los pacientes y reacciones adversas aparecidas, condicionamiento de opciones terapéuticas posteriores, etc.) y las dos alternativas que se comparan parecen demasiado distintas, como para establecer la posibilidad de alternativas terapéuticas equivalentes (ATE) en un sentido general. Sin embargo, tiene sentido plantearnos si podemos considerarlas similares en eficacia en la población global en la que se han estudiado, considerando algunos criterios de la clasificación de ATE³⁵.

- Variable de eficacia: se opta por la supervivencia libre de progresión, dado que no se dispone de datos de supervivencia global para los dos tratamientos y la PFS es la variable principal definida en los ensayos clínicos pivotaes. No sabemos *a priori* si una mayor SLP se traducirá en una mayor SG, y esto dependerá en buena medida de las opciones de tratamiento posteriores.

- Valor delta: es la máxima diferencia que se consideraría clínicamente irrelevante. En este caso, para establecerlo se emplearán los valores de HR que fueron definidos previamente para considerar la relevancia clínica de los resultados en los ensayos clínicos CASTOR (HR 0,70) y ENDEAVOR (HR 0,75). Con estos datos, estimamos un valor delta de 0,73.

- Margen de relevancia clínica: estaría entre 0,73 y su inverso (1,37).

Para valorar el posible perjuicio, debemos considerar la terapia previa que habría recibido el paciente y las posibilidades de tratamiento posterior.

- Si el paciente hubiese recibido previamente BOR en combinación, y recibe en esta línea siguiente DAR/BOR/DEX o CFZ/DEX, en ambos casos le quedan opciones terapéuticas con LEN en una siguiente línea.
- Si el paciente ha recibido previamente LEN/DEX, y recibe en esta línea posterior esquemas basados en bortezomib como DAR/BOR/DEX, o bien CFZ/DEX, las opciones siguientes serían más limitadas, en cualquier caso. Los pacientes que no hubieran recibido DAR podrían hacer uso de este fármaco (aunque no ya en triplete) cuando hubieran agotado las demás alternativas. Otra opción de tratamiento sería el empleo de POM, siempre que los pacientes hubiesen recibido al menos dos tratamientos previos incluyendo LEN y BOR.

Tabla 5.3.b.2.1 Comparación indirecta (Características de los estudios seleccionados)					
	Diseño del estudio	Medidas de eficacia	Duración	Resultados	Dosis
MMY3004 (CASTOR) Daratumumab + bortezomib + dexametasona vs Bortezomib + dexametasona	Fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico	Supervivencia libre de progresión (PFS) (Variable principal)	Mediana de duración del seguimiento: Brazo daratumumab: 7,5 meses (rango 0,1 – 14,9) Brazo control: 7,4 meses (rango 0,0 – 14,5)	N= 498 <u>Mediana PFS (meses)</u> Grupo experimental: NA (12,3 - NA) Grupo control: 7,2 (6,2 - 7,9) HR=0,39 (0,28 - 0,53) p<0,001	<u>Daratumumab</u> : 16 mg/kg iv semanal (ciclos 1-3), cada 3 semanas (ciclos 4-8) y después cada 4 semanas. <u>Bortezomib</u> : 1,3 mg/m ² sc los días 1, 4, 8 y 11 (ciclos 1-8). <u>Dexametasona</u> : 20 mg vo ó iv los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 (dosis total 160 mg por ciclo).
ENDEAVOR Carfilzomib + dexametasona vs Bortezomib + dexametasona	Fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico	Supervivencia libre de progresión (PFS) (Variable principal)	Mediana de duración del seguimiento: Brazo carfilzomib: 11,9 meses Brazo control: 11,1 meses	N = 929 <u>Mediana PFS (meses)</u> Grupo experimental: 18,7 (15,6 - NA) Grupo control: 9,4 (8,4 - 10,4) HR=0,53 (0,44 - 0,65) p<0,001	<u>Carfilzomib</u> : los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 del ciclo. 20 mg/m ² iv días 1 y 2 (ciclo 1), 56 mg/m ² desde día 8. <u>Dexametasona (grupo experimental)</u> : 20 mg vo ó iv días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23 de cada ciclo de 28 días. <u>Bortezomib</u> : 1,3 mg/m ² sc los días 1, 4, 8 y 11. <u>Dexametasona (grupo control)</u> : 20 mg vo ó iv días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 de cada ciclo de 21 días.

Tabla COMPARACIÓN INDIRECTA PROPIA (Método Bucher, Calculadora Wells 2009)				
	Mediana meses de PFS grupo experimental	Mediana meses de PFS grupo control	Diferencia HR (IC 95%)	p
<u>Supervivencia libre de progresión</u> Daratumumab + bortezomib + dexametasona vs Bortezomib + dexametasona	NA (12,3 - NA)	7,2 (6,2 - 7,9)	HR 0,39 (0,28 - 0,53)	<0.001

Supervivencia Libre de Progresión Carfilzomib + dexametasona vs Bortezomib + dexametasona	18.7 (15,6 - NA)	9,4 (8,4 - 10,4)	HR 0,53 (0,44 - 0,65)	<0.001
Comparación indirecta ajustada				
	HR (IC 95%)			p
Supervivencia Libre de Progresión Daratumumab + bortezomib + dexametasona vs Carfilzomib + dexametasona	HR 0,74 (0,51 - 1,07)			0,108
-Software ITC Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect treatment comparison [computer program]. Version 1.0. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.				

Los cálculos realizados no alcanzan una diferencia estadísticamente significativa entre ambos tratamientos (p 0,108). El valor del HR no excede el valor delta -está en el límite-, pero el IC95% excede el intervalo de equivalencia establecido, lo que siguiendo los criterios para el establecimiento de ATE llevaría a la categoría C (*probable equivalencia clínica*). Este caso ofrece cierta incertidumbre dado que el IC95% sobrepasa el intervalo de equivalencia. Por consiguiente, no sabemos si existe diferencia, aunque hay una probabilidad de que exista diferencia relevante a favor de DARA/BOR/DEX. Teniendo en cuenta que la variable es subclínica (SLP) y existiendo la posibilidad de alternativas eficaces en una línea siguiente, estos datos no nos llevarían indefectiblemente a preferir el triplete con DAR/BOR/DEX, y la comparación económica debería integrarse como factor relevante en la toma de decisiones.

Daratumumab/lenalidomida/dexametasona y carfilzomib/lenalidomida/dexametasona

Se dispone de comparación directa de daratumumab + lenalidomida + dexametasona frente a lenalidomida + dexametasona (estudio MMY3003, POLLUX)²⁹ y de carfilzomib + lenalidomida + dexametasona frente a lenalidomida + dexametasona (estudio ASPIRE)¹⁴. Se valora la realización de una comparación indirecta de elaboración propia de daratumumab + lenalidomida + dexametasona frente a carfilzomib + lenalidomida + dexametasona, tomando como comparador común lenalidomida + dexametasona.

	Diseño del estudio	Medidas de eficacia	Duración	Resultados	Dosis
MMY3003 (POLLUX) Daratumumab + lenalidomida + dexametasona vs Lenalidomida + dexametasona	Fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico	Supervivencia libre de progresión (PFS) (Variable principal)	Mediana de duración del seguimiento para la población por ITT: Brazo daratumumab: 13,60 meses (rango 0,0 – 20,7) Brazo control: 13,54 meses (rango 0,1 – 20,3)	N= 569 <u>Mediana PFS (meses)</u> Grupo experimental: NA Grupo control: 18,4 (13,9 - NA) HR=0,37 (0,27 - 0,52) p<0,001	<u>Daratumumab</u> : 16 mg/kg iv semanal (ciclos 1-2), cada 2 semanas (ciclos 3-6) y después cada 4 semanas. <u>Lenalidomida</u> : 25 mg vo los días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días. 10 mg vo si aclaramiento de creatinina 30-60 mL/min. <u>Dexametasona</u> : 40 mg vo semanal (en pacientes > 75 años y en IMC < 18,5).
ASPIRE Carfilzomib + lenalidomida + dexametasona vs Lenalidomida + dexametasona	Fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico	Supervivencia libre de progresión (PFS) (Variable principal)	Brazo carfilzomib: 31,4 meses (rango 0 - 43) Brazo control: 30,1 meses (rango 0 - 46)	N = 792 <u>Mediana PFS (meses)</u> Grupo experimental: 26,3 (23,3 – 30,5) Grupo control: 17,6 (15,0 – 20,6) HR=0,69 (0,57 - 0,83) p<0,001	<u>Carfilzomib</u> : los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 del ciclo. 20 mg/m ² iv días 1 y 2 (ciclo 1), 27 mg/m ² iv desde el día 8. A partir del ciclo 13, omitir dosis de días 8 y 9. Máximo: 18 ciclos de carfilzomib <u>Lenalidomida</u> : 25 mg vo los días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días. <u>Dexametasona</u> : 40 mg vo ó iv días 1, 8, 15 y 22.

Ambos estudios presentan una mediana de seguimiento muy distinta, de aproximadamente 13,5 meses en el ensayo POLLUX y 30-31 meses en el ASPIRE, por lo que no son grupos que puedan prestarse a una comparación indirecta.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

Guías NCCN⁹

En la versión 3.2016, daratumumab en monoterapia se incluyó como uno de los regímenes que podían emplearse en pacientes previamente tratados, concretamente si han recibido al menos tres tratamientos previos, incluyendo IP e IMiD, o en aquellos doble refractarios a IP e IMiD.

En la actualización de 2017, se incluyeron las combinaciones basadas en daratumumab/bortezomib/dexametasona y daratumumab/lenalidomida/dexametasona en las terapias disponibles para pacientes previamente tratados, estando incluidas dentro de los regímenes de elección y siendo consideradas categoría 1 (la cual indica que se ha valorado la intervención como apropiada basada en un alto nivel de evidencia).

Otros regímenes principales y que también son categoría 1 en pacientes pretratados son bortezomib-dexametasona, carfilzomib-dexametasona, carfilzomib-lenalidomida-dexametasona, elotuzumab-lenalidomida-dexametasona, ixazomib-lenalidomida-dexametasona, lenalidomida-dexametasona y pomalidomida-dexametasona. Hay que recordar que, aunque todos están recomendados en pacientes pretratados, carfilzomib, elotuzumab e ixazomib están indicados en aquellos que han recibido al menos un tratamiento previo, mientras que la utilización de pomalidomida requiere que el paciente haya recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo bortezomib y lenalidomida. Bortezomib y lenalidomida puede emplearse tanto en primera línea como en posteriores.

Guías ESMO³⁶

Las guías europeas recogen en su actualización de 2017 las últimas combinaciones de fármacos aprobadas para el tratamiento de mieloma múltiple en pacientes previamente tratados.

En la siguiente figura se señalan a modo de esquema las posibles opciones terapéuticas para este perfil de pacientes, distinguiendo según se trate de la primera o la segunda y posteriores recaídas y del tratamiento previo recibido en inducción.

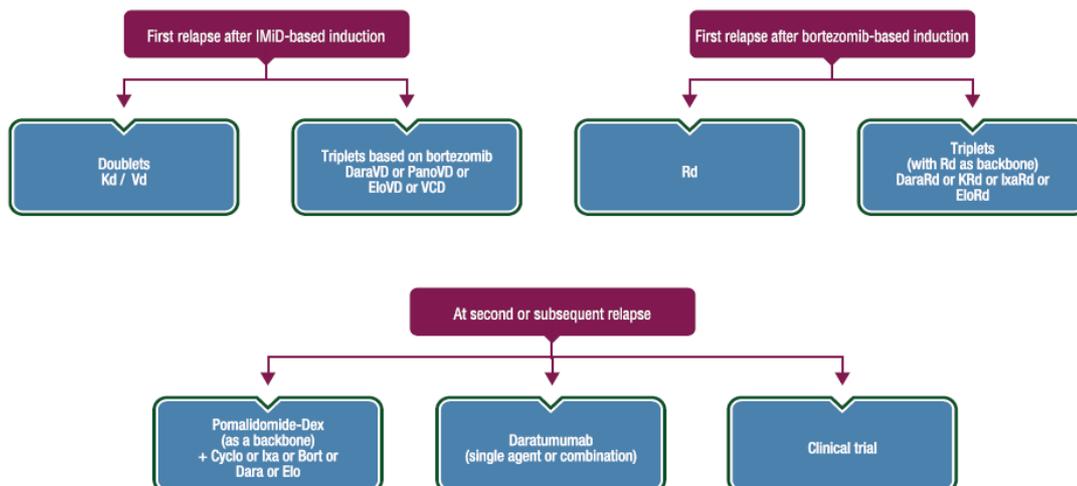


Figure 2. Treatment of relapse.

Bort, bortezomib; Cyclo, cyclophosphamide; Dara, daratumumab; DaraRd, daratumumab, lenalidomide, low dose dexamethasone; DaraVD, daratumumab, bortezomib, dexamethasone; Dex, dexamethasone; Elo, elotuzumab; EloRd, elotuzumab, lenalidomide, low dose dexamethasone; EloVD, elotuzumab, bortezomib, dexamethasone; IMiD, immunomodulatory drug; Ixa, ixazomib; IxaRd, ixazomib, lenalidomide, low dose dexamethasone; Kd, carfilzomib, low dose dexamethasone; KRd, carfilzomib, lenalidomide, low dose dexamethasone; PanoVD, panobinostat, bortezomib, dexamethasone; Rd, lenalidomide, low-dose dexamethasone; VCD, bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone; Vd, bortezomib, low dose dexamethasone.

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

A nivel nacional

- **AEMPS:** Existe un IPT²⁰ de daratumumab (Darzalex[®]) en monoterapia en mieloma múltiple en recaída y refractario en el que se concluyó que podía ser considerado en pacientes que hubieran utilizado previamente o que no fuesen candidatos al resto de tratamientos disponibles. Actualmente está recogida en ficha técnica la indicación de daratumumab 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 previo²⁷.

A nivel internacional

- **CHMP:** El 23/02/2017 el CHMP emitió una opinión positiva para una nueva indicación de daratumumab en combinación con lenalidomida + dexametasona, o bortezomib + dexametasona, en el tratamiento de adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo. En las conclusiones del EPAR, se recoge la posición del CHMP y se apunta a que daratumumab ofrece un beneficio clínico significativo sobre las terapias existentes, con una mejor eficacia con respecto a carfilzomib, elotuzumab, ixazomib y panobinostat. A pesar de las dificultades que plantea la comparación entre estudios, los datos indican un beneficio clínico significativo de las combinaciones de daratumumab con lenalidomida/dexametasona y bortezomib/dexametasona frente a los comparadores correspondientes (esquemas basados en carfilzomib, elotuzumab e ixazomib en el caso de la combinación daratumumab-lenalidomida-dexametasona, y basados en carfilzomib, elotuzumab y panobinostat en el caso de daratumumab-bortezomib-dexametasona)²².

- **CADTH:** el pERC (pCODR *Expert Review Committee*; pCODR: *pan-Canadian Oncology Drug Review*) emitió una recomendación negativa para la financiación de daratumumab en monoterapia basándose en los estudios existentes hasta el momento de la evaluación, concluyendo que existía una baja probabilidad de que daratumumab fuese coste-efectivo en comparación con otros tratamientos disponibles [fecha de publicación 01/12/2016]³⁷. Para la indicación de daratumumab en segunda línea en combinación con lenalidomida + dexametasona o bortezomib + dexametasona, el pERC recomendó su financiación en pacientes con buen performance status, de forma condicional al establecimiento de una mejor relación coste-efectividad y valoración de su factibilidad. Estableció que basándose en el beneficio clínico neto que ofrecía, el tratamiento debería continuarse hasta progresión o toxicidad no tolerada. No obstante, consideraba que el potencial impacto presupuestario sería sustancial y que el elevado coste, añadido a la incertidumbre acerca de la duración del efecto y la magnitud del beneficio en materia de OS, podrían hacer que no se contase como una opción coste-efectiva (comparada con lenalidomida o bortezomib solos) [fecha de publicación 05/10/2017]³⁸.

- **NHS Scotland:** El *Scottish Medicines Consortium* (SMC) ha emitido una recomendación negativa para daratumumab en monoterapia, basándose en que no estaba justificado el coste del tratamiento con el beneficio clínico y en que no se disponía de un análisis clínico y económico lo suficientemente robusto [fecha de publicación 16/01/2017]. Posteriormente, se reevaluó y se aceptó con uso restringido para su utilización en cuarta línea de tratamiento tras la mejora de su relación coste-efectividad como consecuencia del desarrollo de un esquema de acceso al paciente (*Patient Access Scheme*, PAS) propuesto por la compañía [fecha de publicación 09/10/2017]³⁹. No se dispone aún de evaluación sobre daratumumab en combinación con lenalidomida + dexametasona o bortezomib + dexametasona.

- **NHS:** En cuanto a las recomendaciones sobre daratumumab en monoterapia, NICE ha emitido un informe preliminar abierto a la recepción de comentarios²⁶ en el que no recomienda la utilización de daratumumab en monoterapia para pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador [fecha de publicación 17 marzo 2017]. Para la evaluación de la evidencia se basó en los dos ensayos monobrazo disponibles hasta la fecha: MMY2002 y GEN501. El comité hizo notar que los datos de supervivencia global de los ensayos eran aún inmaduros y en que la población incluida en los estudios MMY2002 y GEN501 había tenido una mediana de 5 y 4 tratamientos, respectivamente, pero algunos pacientes habían recibido desde 2 hasta 14 tratamientos previos, lo que no se correspondía con el lugar que ocuparía daratumumab en la

práctica clínica habitual (que según las recomendaciones de los expertos sería después de tres líneas de tratamiento). El análisis económico presentado por la compañía no fue considerado adecuado en algunos de los puntos y no permitía identificar un ratio coste-efectividad incremental plausible para daratumumab.

No se dispone aún de una evaluación de NICE sobre daratumumab en combinación.

- **HAS:** En Francia se ha hecho pública la última evaluación emitida por el Comité de Transparencia de la *Haute Autorité de Santé* (HAS) [fecha de publicación 22/11/2017]⁴⁰. Teniendo en cuenta las características de la enfermedad y del tratamiento evaluado, reconocen un SMR (*Service Médical Rendu*) importante para la combinación de daratumumab con lenalidomida + dexametasona o con bortezomib + dexametasona. En espera de los resultados en la supervivencia global, le otorgan una clasificación ASMR (*Amélioration du Service Médical Rendu*) de nivel IV, al considerar que aporta una mejora menor en comparación con cada una de estas biterapias solas, en pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo. Dentro de la estrategia terapéutica, sitúa a la combinación de daratumumab con lenalidomida + dexametasona o con bortezomib + dexametasona como tratamiento de segunda línea en pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída.

No se encontraron opiniones adicionales sobre daratumumab realizadas por otros organismos independientes como INAHTA o NPS-RADAR.

5.4.3 Opiniones de expertos

5.4.4 Otras fuentes.

- **ICER:** El *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER) realizó una revisión de las opciones de tratamiento para el mieloma múltiple en recaída o refractario, comparando su efectividad y valor clínicos [fecha de publicación 09/06/2016]³². Para daratumumab en monoterapia, la evidencia actual era insuficiente para demostrar beneficio adicional en una línea anterior a la autorizada por la FDA (con tres líneas de tratamiento previas).

También concluyó que, en segunda o tercera líneas, la adición de carfilzomib, elotuzumab o ixazomib a lenalidomida + dexametasona parecía proporcionar mayor beneficio clínico que lenalidomida + dexametasona solas, no pudiendo posicionarse por ninguna de ellas debido a la ausencia de ensayos comparativos y a que los resultados de los network meta-análisis sugerían logros comparables en PFS. No se incluyó la combinación de daratumumab con lenalidomida + dexametasona y con bortezomib + dexametasona en el análisis.

- **NCPE:** El *Health Service Executive* (HSE) irlandés solicitó a *National Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE) la realización de un análisis coste-efectividad de daratumumab en monoterapia en mieloma múltiple en recaída y refractario [fecha de publicación 14/06/2016]⁴¹. Se realizó la comparación frente pomalida + dexametasona en tercera línea, concluyendo que daratumumab en monoterapia no era considerada una opción coste-efectiva y no se recomendaba para su financiación. No se dispone por el momento de ninguna evaluación sobre daratumumab en combinación con lenalidomida + dexametasona o bortezomib + dexametasona.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

La evaluación de la seguridad se realizó según los resultados publicados en los dos ensayos clínicos pivotaes de daratumumab en combinación, MMY3003 (con lenalidomida y dexametasona) y MMY3004 (con bortezomib y dexametasona).

Se considerarán también los efectos adversos descritos en la ficha técnica.

Los resultados de búsqueda de fuentes de seguridad secundarias se abordan en el apartado 6.3.

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

Ensayo clínico MMY3003. Dimopoulos et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Eng J Med 2016; 375:1319-31.

Los eventos adversos hematológicos más frecuentes durante el tratamiento fueron, para el grupo con daratumumab + lenalidomida + dexametasona frente a lenalidomida + dexametasona: neutropenia (59,4% vs 43,1%), anemia (31,1% vs 34,9%) y trombocitopenia (26,9% vs 27,4%). De entre los eventos hematológicos grado 3 ó 4, el más habitual fue la neutropenia (51,9% vs 37%). Se notificó trombosis venosa profunda en un 1,8% de los pacientes del grupo con daratumumab frente al 3,9% en el control.

Los eventos adversos no hematológicos más frecuentes durante el tratamiento fueron, para el grupo con daratumumab + lenalidomida + dexametasona frente a lenalidomida + dexametasona: diarrea (42,8% vs 24,6%), fatiga (35,3% vs 27,8%), infección del tracto respiratorio superior (TRS) (31,8% vs 20,6%), estreñimiento (29,3% vs 25,3%), tos (29,0% vs 12,5%), espasmos musculares (25,8% vs 18,5%), nasofaringitis (24,0% vs 15,3%) o náuseas (24,0% vs 14,2%). La incidencia de eventos de grado 3 o 4 como diarrea, fatiga, náuseas y disnea fueron superiores en el grupo daratumumab que, en el control, así como la tasa de infección (28,3% vs 22,8%) siendo la más habitual la neumonía (7,8% vs 8,2%).

Los eventos adversos que se presentaron en el grupo con daratumumab con una mayor proporción respecto al grupo control fueron principalmente neutropenia, diarrea, infección del tracto respiratorio superior, vómitos y tos.

Se notificaron efectos adversos de gravedad en el 48,8% de los pacientes del grupo con daratumumab vs 42,0% en el control, siendo el más común la neumonía.

Las interrupciones del tratamiento debido a efectos adversos fueron similares en ambos brazos: 6,7% en el grupo experimental y 7,8% en el control y éstos fueron debidos principalmente a neumonía (1,1% en el grupo daratumumab, 0,7% en el control), embolismo pulmonar (1,1% en el grupo control) y deterioro del estado general (1,1% en el grupo daratumumab).

Los eventos adversos que desembocaron en muerte ocurrieron en 11 pacientes del grupo daratumumab y 15 en el control, siendo los más frecuentes: daño renal agudo (0,4% del grupo daratumumb y 1,1% del control), shock séptico (1,1% y 0,4%, respectivamente), y neumonía (0,7% en cada grupo). Las tasas de cáncer secundario fueron de 2,8% vs 3,6% (grupo daratumumab vs control).

Hubo un 47,7% de incidencia de reacciones relacionadas con la perfusión de daratumumab, de ellas un 92% se produjeron durante la primera infusión. La mayoría fueron de grado 1 ó 2, un 5,3% fueron de grado 3 y ningún paciente tuvo eventos de grado 4 ó 5. Las reacciones más frecuentes fueron tos (8,5%), disnea (8,5%) y vómitos (5,7%). Un paciente interrumpió el tratamiento con daratumumab debido a una de estas reacciones grado 3.

Table S5. Infusion-related Reactions in Three or More Patients

Event, n (%)	Daratumumab Group (N = 283)	
	All Grades	Grades 3
Total number of patients with infusion-related reactions	135 (47.7)	15 (5.3)
Cough	24 (8.5)	0 (0.0)
Dyspnea	24 (8.5)	2 (0.7)
Vomiting	16 (5.7)	1 (0.4)
Nausea	14 (4.9)	0 (0.0)
Bronchospasm	13 (4.6)	1 (0.4)
Chills	13 (4.6)	1 (0.4)

Reacciones relacionadas con la perfusión en el grupo daratumumab

Dimopoulos et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Eng J Med 2016; 375:1319-31.

Referencia: Ensayo clínico MMY3003. Dimopoulos et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Eng J Med 2016; 375:1319-31.					
Ensayo fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico					
Resultados de seguridad ¹					
Eventos hematológicos más frecuentes	Daratumumab + lenalidomida + dexametasona N = 283	Lenalidomida + dexametasona N = 281	RAR (IC 95%)*	P	NNH o NND (IC 95%)
- Neutropenia	59,4% (168)	43,1% (121)	16,3% (IC95%: 8,2% a 24,4%)	<0,05	7 (5 a 13)
- Anemia	31,1% (88)	34,9% (98)	-3,8% (IC95%: -11,5% a 4%)	ns	-
- Trombocitopenia	26,9% (76)	27,4% (77)	-0,5 % (IC95%: -7,9% a 6,8%)	ns	-
- Neutropenia febril	5,7% (16)	2,5% (7)	3,2% (IC95%: -0,1% a 6,4%)	ns	-
- Linfopenia	6,0% (17)	5,3% (15)	0,7% (IC95%: -3,1% a 4,5%)	ns	-
Eventos hematológicos más frecuentes grado 3 ó 4	Daratumumab + lenalidomida + dexametasona N = 283	Lenalidomida + dexametasona N = 281	RAR (IC 95%)*	P	NNH o NND (IC 95%)
- Neutropenia	51,9% (147)	37,0% (104)	14,9% (IC95%: 6,8% a 23,0%)	<0,05	7 (5 a 15)
- Anemia	12,4% (35)	19,6% (55)	-7,2% (IC95%: -13,2% a -1,2%)	ns	-
- Trombocitopenia	12,7% (36)	13,5% (38)	-0,8% (IC95%: -6,4% a 4,8%)	ns	-
- Neutropenia febril	5,7% (16)	2,5% (7)	3,2% (IC95%: -0,1% a 6,4%)	ns	-
- Linfopenia	5,3% (15)	3,6% (10)	1,7% (IC95%: -1,7% a 5,1%)	ns	-
Eventos no hematológicos más frecuentes	Daratumumab + lenalidomida + dexametasona N = 283	Lenalidomida + dexametasona N = 281	RAR (IC 95%)*	P	NNH o NND (IC 95%)
- Diarrea	42,8% (121)	24,6% (69)	18,2% (IC95%: 10,5% a 25,9%)	<0,05	6 (4 a 10)
- Fatiga	35,3% (100)	27,8% (78)	7,6% (IC95%: -0,1% a 15,2%)	ns	-
- Infección TRS	31,8% (90)	20,6% (58)	11,2% (IC95%: 4,0% a 18,4%)	<0,05	9 (6 a 26)
- Estreñimiento	29,3% (83)	25,3% (71)	4,1% (IC95%: -3,3% a 11,4%)	ns	-
- Tos	29,0% (82)	12,5% (35)	16,5% (IC95%: 10,0% a 23,1%)	<0,05	7 (5 a 11)
- Espasmos musculares	25,8% (73)	18,5% (52)	7,3% (IC95%: 0,5% a 14,1%)	<0,05	14 (8 a 20)
- Nasofaringitis	24,0% (68)	15,3% (43)	8,7% (IC95%: 2,2% a 15,2%)	<0,05	12 (7 a 46)
- Náuseas	24,0% (68)	14,2% (40)	9,8% (IC95%: 3,4% a 16,2%)	<0,05	11 (7 a 30)
- Fiebre	20,1% (57)	11,0% (31)	9,1% (IC95%: 3,2% a 15,0%)	<0,05	11 (7 a 32)
- Insomnio	19,4% (55)	19,6% (55)	-0,2% (IC95%: -6,7% a 6,4%)	ns	-
- Disnea	18,4% (52)	11,4% (32)	7,0% (IC95%: 1,1% a 12,8%)	<0,05	15 (8 a 91)
- Dolor de espalda	17,7% (50)	17,1% (48)	0,6% (IC95%: -5,7% a 6,8%)	ns	-
- Vómitos	16,6% (47)	5,3% (15)	11,3% (IC95%: 6,2% a 16,3%)	<0,05	9 (7 a 17)
- Astenia	15,9% (45)	12,8% (36)	3,1% (IC95%: -2,7% a 8,9%)	ns	-
- Edema periférico	15,2% (43)	13,2% (37)	2,0% (IC95%: -3,7% a 7,8%)	ns	-
- Neumonía	14,1% (40)	13,2% (37)	0,9% (IC95%: -4,7% a 6,6%)	ns	-
Eventos no hematológicos más frecuentes grado 3 ó 4	Daratumumab + lenalidomida + dexametasona N = 283	Lenalidomida + dexametasona N = 281	RAR (IC 95%)*	P	NNH o NND (IC 95%)
- Diarrea	5,3% (15)	3,2% (9)	2,1% (IC95%: -1,2% a 5,4%)	ns	-
- Fatiga	6,4% (18)	2,5% (7)	3,9% (IC95%: 0,5% a 7,2%)	<0,05	26 (14 a 201)
- Infección TRS	1,1% (3)	1,1% (3)	0,0% (IC95%: -1,7% a 1,7%)	ns	-
- Estreñimiento	1,1% (3)	0,7% (2)	0,3% (IC95%: -1,2% a 1,9%)	ns	-
- Tos	0	0	-	-	-
- Espasmos musculares	0,7% (2)	1,8% (5)	-1,1% (IC95%: -2,9% a 0,8%)	ns	-
- Nasofaringitis	0	0	-	-	-
- Náuseas	1,4% (4)	0	1,4% (IC95%: 0,0% a 2,8%)	<0,05	71 (36 a -)
- Fiebre	1,8% (5)	1,4% (4)	0,4% (IC95%: -1,7% a 2,4%)	ns	-
- Insomnio	0,4% (1)	0,7% (2)	-0,3% (IC95%: -1,6% a 0,8%)	ns	-
- Disnea	3,2% (9)	0,7% (2)	2,5% (IC95%: 0,2% A 4,7%)	<0,05	41 (22 a 501)
- Dolor de espalda	1,4% (4)	1,4% (4)	0,0% (IC95%: -2,0% a 1,9%)	ns	-
- Vómitos	1,1% (3)	0,7% (2)	0,4% (IC95%: -1,2% a 1,9%)	ns	-
- Astenia	2,8% (8)	2,5% (7)	0,3% (IC95%: -2,3% a 3,0%)	ns	-
- Edema periférico	0,7% (2)	1,1% (3)	-0,4% (IC95%: -1,9% a 1,2%)	ns	-
- Neumonía	7,8% (22)	8,2% (23)	-0,4% (IC95%: -4,9% a 4,1%)	ns	-
Otros eventos de seguridad	Daratumumab + lenalidomida + dexametasona N = 283	Lenalidomida + dexametasona N = 281	RAR (IC 95%)*	P	NNH o NND (IC 95%)

- Muertes ²	10,5% (30)	15,9% (45)	-5,4% (IC95%: -11,0% a 0,1%)	ns	-
- Reacciones relacionadas con la perfusión	47,7% (135)	-	-	-	-

(*) RAR y NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05

(1) La población sobre la que se evaluó la seguridad incluye a pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento.

(2) Las muertes se relacionan con la población por ITT.

Ensayo clínico MMY3004. Palumbo et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Eng J Med 2016; 375:754-66.

La mayoría de los pacientes de ambos brazos tuvo al menos un evento adverso después de iniciar el tratamiento (98,8% y 95,4%). La tasa de eventos adversos grado 3 ó 4 fue superior en el grupo daratumumab que en el control (76,1% vs 62,4%).

Los eventos adversos hematológicos más frecuentes durante el tratamiento fueron, para el grupo daratumumab + bortezomib + dexametasona frente a bortezomib + dexametasona: trombocitopenia (58,8% vs 43,9%), anemia (26,3% vs 31,2%), neutropenia (17,7% vs 9,3%) y linfopenia (13,2% vs 3,8%) y esta tendencia se mantuvo en los eventos adversos grado 3 ó 4. De ellos, los más habituales fueron trombocitopenia (45,3% vs 32,9%), anemia (14,4% vs 16,0%) y neutropenia (12,8% vs 4,2%). La incidencia de eventos hemorrágicos de cualquier tipo fue de 7,0% vs 3,8%.

Los eventos adversos no hematológicos más frecuentes durante el tratamiento fueron, para el grupo con daratumumab + bortezomib + dexametasona frente a bortezomib + dexametasona: neuropatía periférica (47,3% vs 37,6%), diarrea (31,7% vs 22,4%), infección del tracto respiratorio superior (24,7% vs 18,1%), fatiga (21,4% vs 24,5%), tos (23,9% vs 12,7%), estreñimiento (19,8% vs 15,6%) o disnea (18,5% vs 8,9%). De ellos, los de grado 3 ó 4 más habituales fueron neumonía (8,2% vs 9,7%), hipertensión (6,6% vs 0,8%), neuropatía periférica (4,5% vs 6,8%). La incidencia de infecciones grado 3 ó 4 fue similar en ambos grupos (21,4% y 19,0%).

Las tasas de cáncer secundario fueron de 2,5% vs 0,4%; la mayoría se desarrolló dentro de los 6 primeros meses del inicio del tratamiento y en pacientes que habían estado previamente expuestos a otras terapias como fármacos inmunomoduladores y agentes alquilantes.

Los eventos adversos que se presentaron en el grupo con daratumumab con una mayor proporción respecto al grupo control fueron principalmente trombocitopenia, neutropenia, linfopenia, tos, disnea, neuropatía periférica, diarrea y edema periférico.

Las interrupciones del tratamiento debido a efectos adversos fueron similares en ambos brazos: 7,4% en el grupo experimental y 9,3% en el control y éstos fueron debidos principalmente a deterioro del estado general (0,4% y 1,3%, respectivamente).

Los eventos adversos que desembocaron en muerte fueron, según frecuencia, neumonía (1 paciente en el grupo de daratumumab y 2 pacientes en el control), accidente cerebrovascular isquémico (2 pacientes y 0 pacientes, respectivamente) y fallo respiratorio (2 pacientes y 0 pacientes, respectivamente).

Hubo un 45,3% de incidencia de reacciones relacionadas con la perfusión de daratumumab, de ellas un 98,2% ocurrió durante la primera infusión. La mayoría fueron de grado 1 ó 2, un 8,6% fue de grado 3 y ningún paciente tuvo eventos de grado 4. Las reacciones más frecuentes fueron disnea (10,7%), broncoespasmo (9,1%) y tos (7,0%). Dos pacientes interrumpieron el tratamiento con daratumumab debido a estas reacciones relacionadas con la perfusión: uno por broncoespasmo y otro por broncoespasmo, edema de laringe y rash.

Daratumumab Group (N = 243)		
Event, n (%)	All Grades	Grades 3
Total number of patients with infusion-related reactions	110 (45.3)	21 (8.6)
Dyspnea	26 (10.7)	5 (2.1)
Bronchospasm	22 (9.1)	6 (2.5)
Cough	17 (7.0)	0 (0.0)
Throat irritation	12 (4.9)	0 (0.0)
Nasal congestion	10 (4.1)	1 (0.4)
Chills	10 (4.1)	0 (0.0)
Vomiting	9 (3.7)	0 (0.0)

Reacciones relacionadas con la perfusión en el grupo daratumumab

Palumbo et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Eng J Med 2016; 375:754-66.

Referencia: Ensayo clínico MMY3004. Palumbo et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Eng J Med 2016; 375:754-66.					
Ensayo fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico					
Resultados de seguridad					
Eventos hematológicos más frecuentes	Daratumumab + bortezomib + dexametasona N = 243	Bortezomib + dexametasona N = 237	RAR (IC 95%)*	P	NNH o NND (IC 95%)
- Trombocitopenia	58,8% (143)	43,9% (104)	14,9% (IC 95%: 6,1% a 23,8%)	<0,05	7 (5 a 17)
- Anemia	26,3% (64)	31,2% (74)	-4,9% (IC95%: -13,0% a 3,2%)	ns	-
- Neutropenia	17,7% (43)	9,3% (22)	8,4% (IC95%: 2,4% a 14,5%)	<0,05	12 (7 a 42)
- Linfopenia	13,2% (32)	3,8% (9)	9,4% (IC95%: 4,5% A 14,3%)	<0,05	11 (7 a 23)
Eventos hematológicos más frecuentes grado 3 ó 4	Daratumumab + bortezomib + dexametasona N = 243	Bortezomib + dexametasona N = 237	RAR (IC 95%)*	P	NNH o NND (IC 95%)
- Trombocitopenia	45,3% (110)	32,9% (78)	12,4% (IC95%: 3,7% a 21,0%)	<0,05	9 (5 a 28)
- Anemia	14,4% (35)	16,0% (38)	-1,6% (IC95%: -8,1% a 4,8%)	ns	-
- Neutropenia	12,8% (31)	4,2% (10)	8,6% (IC95%: 3,6% a 13,5%)	<0,05	12 (8 a 28)
- Linfopenia	9,5% (23)	2,5% (6)	7,0% (IC95%: 2,7% a 11,1%)	<0,05	15 (10 a 38)
Eventos no hematológicos más frecuentes	Daratumumab + bortezomib + dexametasona N = 243	Bortezomib + dexametasona N = 237	RAR (IC 95%)*	P	NNH o NND (IC 95%)
- Neuropatía periférica	47,3% (115)	37,6% (89)	9,7% (IC95%: 1,0% a 18,6%)	<0,05	11 (6 a 101)
- Diarrea	31,7% (77)	22,4% (53)	9,3% (IC95%: 1,4% a 17,2%)	<0,05	11 (6 a 72)
- Infección TRS	24,7% (60)	18,1% (43)	6,5% (IC95%: -0,8% a 13,9%)	ns	-
- Fatiga	21,4% (52)	24,5% (58)	-3,1% (IC95%: -10,6% a 4,4%)	ns	-
- Tos	23,9% (58)	12,7% (30)	11,2% (IC95%: 4,4% a 18,0%)	<0,05	9 (6 a 23)
- Estreñimiento	19,8% (48)	15,6% (37)	4,2% (IC95%: -2,7% a 11,0%)	ns	-
- Disnea	18,5% (45)	8,9% (21)	9,6% (IC95%: 3,6% a 15,7%)	<0,05	11 (7 a 28)
- Insomnio	16,9% (41)	14,8% (35)	2,1% (IC95%: -4,4% a 8,6%)	ns	-
- Edema periférico	16,5% (40)	8,0% (19)	8,5% (IC95%: 2,6% a 14,2%)	<0,05	12 (8 a 39)
- Astenia	8,6% (21)	15,6% (37)	-7,0% (IC95%: -12,8% a -1,2%)	ns	-
- Fiebre	15,6% (38)	11,4% (27)	4,2% (IC95%: -1,9% a 10,3%)	ns	-
- Neumonía	11,9% (29)	11,8% (28)	0,1% (IC95%: -5,7% a 5,9%)	ns	-
- Hipertensión	8,6% (21)	3,4% (8)	5,2% (IC95%: 1,1% a 9,5%)	<0,05	19 (11 a 91)
Eventos no hematológicos más frecuentes grado 3 ó 4	Daratumumab + bortezomib + dexametasona N = 243	Bortezomib + dexametasona N = 237	RAR (IC 95%)*	P	NNH o NND (IC 95%)

- Neuropatía periférica	4,5% (11)	6,8% (16)	-2,3% (IC95%: -6,4% a 1,9%)	ns	-
- Diarrea	3,7% (9)	1,3% (3)	2,4% (IC95%: -0,3% A 5,2%)	ns	-
- Infección TRS	1,6% (4)	0,8% (2)	0,8% (IC95%: -1,2% a 2,8%)	ns	-
- Fatiga	4,5% (11)	3,4% (8)	1,1% (IC95%: -2,3% a 4,6%)	ns	-
- Tos	0	0	-	-	-
- Estreñimiento	0	0,8% (2)	-0,8% (IC95%: -2,0% a 0,3%)	ns	-
- Disnea	3,7% (9)	0,8% (2)	2,9% (IC95%: 0,2% a 5,5%)	<0,05	35 (19 a 501)
- Insomnio	0	1,3% (3)	-1,3% (IC95%: -2,7% a 0,2%)	ns	-
- Edema periférico	0,4% (1)	0	0,4% (IC95%: -0,4% a 1,2%)	ns	-
- Astenia	0,8% (2)	2,1% (5)	-1,3% (IC95%: -3,4% a 0,9%)	ns	-
- Fiebre	1,2% (3)	1,3% (3)	-0,1% (IC95%: -2,0% a 2,0%)	ns	-
- Neumonía	8,2% (20)	9,7% (23)	-1,5% (IC95%: -6,6% a 3,6%)	ns	-
- Hipertensión	6,6% (16)	0,8% (2)	5,7% (IC95%: 2,4% a 9,1%)	<0,05	18 (11 a 42)
Otros eventos de seguridad	Daratumumab + bortezomib + dexametasona N = 243	Bortezomib + dexametasona N = 237	RAR (IC 95%)*	P	NNH o NND (IC 95%)
- Muertes ²	11,6% (29)	14,6% (36)	-3,0% (IC95%: -8,9% a 2,9%)	ns	-
- Reacciones relacionadas con la perfusión	45,3% (110)	-	-	-	-

(*) RAR y NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05

(1) La población sobre la que se evaluó la seguridad incluye a pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento.

(2) Las muertes se relacionan con la población por ITT.

Los eventos adversos mostrados a continuación (recogidos en la ficha técnica de Darzalex®) reflejan la exposición a daratumumab (16 mg/kg) en 820 pacientes con mieloma múltiple, que incluyen 526 pacientes de dos ensayos clínicos fase III controlados, con tratamiento activo, que recibieron daratumumab en combinación con lenalidomida (n = 283) o con bortezomib (n = 243), así como cinco ensayos clínicos abiertos en los que los pacientes recibieron daratumumab en combinación con pomalidomida (n = 103), en combinación con lenalidomida (n = 35) o en monoterapia (n = 156).

Las reacciones adversas más frecuentes (> 20%) en estudios individuales aleatorizados controlados fueron reacciones relacionadas con la perfusión, fatiga, náuseas, diarrea, espasmos musculares, fiebre, tos, disnea, neutropenia, trombocitopenia e infección del tracto respiratorio superior. Además, en combinación con bortezomib se notificaron de forma frecuente edema periférico y neuropatía periférica sensitiva. Las reacciones adversas graves fueron neumonía, infección del tracto respiratorio superior, gripe, fiebre, diarrea y fibrilación auricular.

Tabla 4: Reacciones adversas en pacientes con mieloma múltiple tratados con DARZALEX 16 mg/kg

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacción adversa	Frecuencia	Incidencia (%)	
			Todos los grados	Grado 3-4
Infecciones e infestaciones	Neumonía ⁺	Muy frecuentes	16	10
	Infección del tracto respiratorio superior ⁺		52	5
	Gripe	Frecuentes	5	1*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia	Muy frecuentes	44	37
	Trombocitopenia		37	23
	Anemia		31	16
	Linfopenia		10	8
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica sensitiva	Muy frecuentes	20	2*
	Cefalea	Muy frecuentes	13	< 1*
Trastornos cardíacos	Fibrilación auricular	Frecuentes	3	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos ⁺	Muy frecuentes	31	< 1*
	Disnea ⁺		22	3
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuentes	34	4
	Náuseas		22	1*
	Vómitos		15	1*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares	Muy frecuentes	18	< 1*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Muy frecuentes	34	5
	Fiebre		20	1*
	Edema periférico ⁺		19	1*
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Reacción relacionada con la perfusión [#]	Muy frecuentes	48	6*

⁺ Indica agrupamiento de términos

* No de Grado 4

Reacción relacionada con la perfusión incluye términos definidos por los investigadores como asociados a la perfusión, ver más adelante

En cuanto a las RRP, en los ensayos clínicos (monoterapia y tratamientos en combinación; N = 820), la incidencia de cualquier grado fue del 46% con la primera perfusión, del 2% con la segunda perfusión y del 3% con las perfusiones subsiguientes. Las reacciones más graves (grado 3) incluyeron broncoespasmo, disnea, edema laríngeo, edema pulmonar, hipoxia e hipertensión. Otras reacciones adversas observadas fueron congestión nasal, tos, escalofríos, irritación de la garganta, vómitos y náuseas (todos los grados, ≥ 5%).

La mediana del tiempo hasta la aparición de una reacción fue de 1,4 horas (intervalo de 0,02 a 72,8 horas). La incidencia de interrupciones de la perfusión debidas a reacciones fue del 42%. La mediana de la duración de la perfusión para la primera, la segunda y subsiguientes perfusiones fue de 7; 4,3 y 3,5 horas, respectivamente.

En el tratamiento con daratumumab hay que considerar además las reacciones adversas que se han descrito habitualmente en los tratamientos con lenalidomida/dexametasona o bortezomib/dexametasona. Los más frecuentes según sus fichas técnicas son:

- Lenalidomida/dexametasona: fatiga, neutropenia, estreñimiento, diarrea, calambres musculares, anemia, trombocitopenia y erupción cutánea.

- Bortezomib/dexametasona: náuseas, diarrea, estreñimiento, vómito, fatiga, pirexia, trombocitopenia, anemia, neutropenia, neuropatía periférica (incluida sensitiva), cefalea, parestesia, pérdida del apetito, disnea, exantema, herpes zóster y mialgia.

6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

No existen ensayos clínicos comparativos.

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

Se realizó una búsqueda de información adicional sobre efectos adversos notificados durante el tratamiento con daratumumab [fecha de consulta: 20/03/2017].

- *European database of suspected adverse drug reaction reports* (actualizada en febrero 2017), base de datos de la EMA con notificaciones de sospechas de eventos adversos. Disponible en: <http://www.adrreports.eu/>.

- *FDA MedWatch*, con información de la FDA sobre seguridad y programa de notificación de eventos adversos. Disponible en <https://www.fda.gov/safety/medwatch/>.

- *The Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database* (actualizada a fecha de 30/09/2016), que recoge las notificaciones espontáneas realizadas en Canadá. Disponible en: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/databasdon/index-eng.php>.

- *Database of Adverse Event Notifications (DAEN) – medicines*, base de datos de la *Therapeutic Goods Administration* (TGA) en Australia. Disponible en: <https://www.tga.gov.au/database-adverse-event-notifications-daen>.

- *Drug Safety Update*, de la *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*. Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-safety-update>.

- *European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance* (ENCEPP). Disponible en <http://www.encepp.eu/>.

Sólo se encontraron notificaciones en la *European database of suspected adverse drug reaction reports* (423) y en *The Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database* (28). La mayoría fueron reacciones relacionadas con el sitio de administración, complicaciones derivadas de la administración, patologías respiratorias, sanguíneas y del sistema linfático e infecciones; en la base de datos canadiense se especificaban reacciones como tos, vómitos, malestar, neumonía, disminución del recuento sanguíneo y de los niveles de hemoglobina o disminución del ritmo cardíaco.

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

Según los datos reflejados en la ficha técnica²⁷ de daratumumab:

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

Mayores de 65 años: No se considera necesario ajustar la dosis. La edad no tiene un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de daratumumab.

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Se realizó un análisis farmacocinético poblacional con datos de función renal en pacientes tratados con daratumumab, sin observar diferencias clínicamente importantes en la exposición al fármaco entre los pacientes con insuficiencia renal y los que tenían una función renal normal.

Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Se considera improbable que cambios en la función hepática tengan efecto en la eliminación de daratumumab dado que no se metaboliza a través de esta vía. No se ha estudiado en

pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, por lo que no se pueden realizar recomendaciones posológicas en estas poblaciones.

Mujeres en edad fértil: Se deberán utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con daratumumab y 3 meses después de finalizarlo.

Embarazo: No se dispone de datos en humanos ni en animales para valorar el riesgo de uso durante el embarazo. Los anticuerpos monoclonales IgG1 atraviesan la placenta después del primer trimestre del mismo, por lo que no se debería usar durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio del tratamiento para la mujer supera los posibles riesgos para el feto.

Lactancia: Se desconoce si se excreta en la leche materna humana o animal. No se conoce el efecto de daratumumab en recién nacidos/lactantes. Se debe considerar si es necesario interrumpir la lactancia o el tratamiento tras considerar el beneficio clínico de ambas situaciones.

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

Interacciones: No se han realizado estudios de interacciones.

Precauciones especiales de empleo:

Reacciones relacionadas con la perfusión (RRP)

Se debe vigilar a los pacientes durante la perfusión y en el período posterior. Según los datos disponibles hasta la fecha, la mayoría de las RRP se producen con la primera perfusión de daratumumab. Los síntomas consisten principalmente en congestión nasal, tos, irritación de garganta, escalofríos, vómitos y náuseas, sibilancias, rinitis alérgica, fiebre, molestias torácicas, prurito e hipotensión y son de intensidad leve a moderada. Se han notificado también RRP graves incluyendo broncoespasmo, hipoxia, disnea, hipertensión, edema laríngeo y edema pulmonar. Para reducir el riesgo de RRP, se debe premedicar a los pacientes con antihistamínicos, antipiréticos y corticoesteroides antes de la infusión. Ante la aparición de una RRP de cualquier intensidad debería interrumpirse la perfusión de daratumumab, instaurándose tratamiento médico/de apoyo según proceda y reanudando la administración con reducción de la velocidad de perfusión. En caso de RRP de gravedad y potencialmente mortales, el tratamiento con daratumumab se debe suspender permanentemente. Para la prevención de RRP diferidas, se recomienda administrar corticoesteroides orales a todos los pacientes el primer y el segundo días después de todas las perfusiones. Además, se debe considerar usar medicamentos posteriores a la perfusión (por ejemplo, corticosteroides inhalados, broncodilatadores de acción corta y prolongada) en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica ante posibles complicaciones respiratorias.

Interferencia con la Prueba de Antiglobulinas Indirecta (Prueba de Coombs Indirecta)

Daratumumab se une a la proteína CD38 presente en niveles bajos en los eritrocitos y puede causar un resultado positivo en la prueba de Coombs indirecta que puede persistir durante un máximo de 6 meses tras la última perfusión de daratumumab.

Antes de empezar el tratamiento con daratumumab se debe tipificar y cribar a los pacientes.

En el caso de transfusión, se debe informar a los centros de transfusión de sangre de la interferencia con la prueba de antiglobulinas indirecta. Si se requiere una transfusión de urgencia, se pueden administrar eritrocitos compatibles ABO/RhD sin realización de pruebas cruzadas, conforme a las prácticas locales.

Interferencia con la determinación de Respuesta Completa

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG kappa que se puede detectar en los ensayos de electroforesis e inmunofijación de proteínas en suero usados para la monitorización clínica de la proteína monoclonal endógena (proteína M). Esto puede inducir a un falso positivo en los resultados de estas pruebas en pacientes con mieloma de proteína IgG kappa, pudiendo tener impacto en la evaluación de la respuesta completa y de la progresión de la enfermedad de acuerdo a los criterios del IMWG. En pacientes con respuesta parcial muy buena persistente, se deben considerar otros métodos para evaluar la calidad de respuesta.

Hemólisis

Hay un riesgo teórico de hemólisis. Se deberá realizar monitorización durante la postcomercialización.

Profilaxis frente a la reactivación del virus herpes zóster

Se debe considerar administrar profilaxis antiviral para la prevención de la reactivación del virus herpes zóster.

Excipientes

Cada vial de 5 mL y de 20 mL de Darzalex® contiene 0,4 mmol y 1,6 mmol (9,3 mg y 37,3 mg) de sodio, respectivamente. Debe tenerse en cuenta en pacientes que sigan una dieta con control del sodio.

Sobredosis

No se han registrado casos de sobredosis en los ensayos llevados a cabo. En un estudio clínico se han administrado dosis de hasta 24 mg/kg vía intravenosa. No existe antídoto específico para la sobredosis de daratumumab. En caso de sobredosis, se debe vigilar la aparición de signos y síntomas de reacciones adversas e instaurar el tratamiento sintomático apropiado.

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

Se considera un primer escenario empleando el dato de precio notificado de cada fármaco y considerando el coste global de cada régimen terapéutico. Se incluyen los regímenes recomendados para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes en recaída o refractarios. No aparecen elotuzumab por resolución de no financiación ni ixazomib por no disponerse aún de precio notificado en España.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s							
	DARA+LEN (+DEX) Vial 400 mg Cáps 25 mg	DARA+BOR (+DEX) Vial 400 mg Vial 3,5 mg	BOR±DEX Vial 3,5 mg	LEN (+DEX) Cáps 25 mg (1)	CFZ+LEN (+DEX) Vial 60 mg	CFZ (+DEX) Vial 60 mg	POMA (+DEX) Cáps 4 mg (1)
Precio unitario (PVL+IVA) (2)	Vial (DARA): 2376,92 € Cáps (LEN): 287,48€	Vial (DARA): 2376,92 € Vial (BOR): 1077,57 €	1077,57 €	Cáps (LEN): 287,48 €	Vial (CFZ): 1336,86 € Cáps (LEN): 287,48€	Vial (CFZ): 1336,86 €	Cáps (POMA): 442,15 €
Posología (3)	DARA: 16 mg/kg Semanal (sem 1-8; ciclos 1-2) Cada dos semanas (sem 9-24; ciclos 3-6) Cada 4 semanas (sem 25 en adelante) LEN: 25 mg/día (días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días)	DARA: 16 mg/kg Semanal (sem 1-9; ciclos 1-3) Cada tres semanas (sem 10-24; ciclos 4-8) Cada 4 semanas (sem 25 en adelante) BOR: 1,3 mg/m ² días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo de 21 días (8 ciclos)	1,3 mg/m ² los días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo de 21 días (8 ciclos)	25 mg/día (días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días)	CFZ: Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días. (18 ciclos) Ciclo 1, días 1 y 2: 20 mg/m ² (máx. 44 mg). Ciclo 1, desde día 8: 27 mg/m ² (máx. 60 mg). Desde ciclo 13: omitir dosis de días 8 y 9. LEN: 25 mg/día (días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días)	CFZ: Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días. Ciclo 1, días 1 y 2: 20 mg/m ² (máx. 44 mg). Ciclo 1, desde día 8: 56 mg/m ² (máx. 123 mg)	4 mg/día (días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días)

Coste/ciclo	34.560,12 € (ciclos 1-2)	25.702,56 € (ciclos 1-3)	4310,28 €	6037,08 €	CFZ: 8021,16 € (ciclos 1-12)	13.368,6 € (ciclo 1)	9285,15 €
	20.298,6 € (ciclos 3-6)	11.441,04 € (ciclos 4-8)			CFZ: 5347,44 € (ciclos 13-18)	16.042,32 € (ciclos 2 en adelante)	
	13.167,84 € (ciclos posteriores)	7130,76€ (ciclos posteriores) (4)			LEN: 6037,08 €		
Coste tratamiento/año (5)	242.489,52 € (primer año)	184.228,2 € (primer año)	34.482,24 € (8 ciclos)	78482,04 € año	180.083,4 € (primer año)	205.876,44 € (primer año)	120.706,95 € año
	171.181,92 € (años sucesivos)	92.699,88 € (años sucesivos) (8 ciclos de BOR)			105.219,24 € (segundo año)	208.550,16 € (segundo año)	
Costes directos asociados (6)	3841 €	7014 €	5344 €	-	12.692 €	13.026 €	-
Coste global tratamiento primer año (7)	246.330,52 € (primer año)	191.242,2 € (primer año) (8 ciclos de BOR)	39.826,24 € (8 ciclos)	78.482,04 € año	192.775,4 € (primer año)	218.902,44 € (primer año)	120.706,95 € año
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	+ 206.504,28 € (primer año)	+ 151.415,96€ (primer año)	REFERENCIA	+ 38655,8 €	+ 152.949,16 € (primer año)	+ 179.076,2 € (primer año)	+ 80.880,71 €
	+ 167.848,48 € (primer año)	+ 112.760,16 € (primer año)	- 38.655,8 €	REFERENCIA	+ 114.293,36 € (primer año)	+ 140.420,4 € (primer año)	+ 42.224,91 €

BOR: Bortezomib; CFZ: Carfilzomib; DARA: Daratumumab; DEX: Dexametasona; LEN: Lenalidomida; POMA: Pomalidomida.

(1) Dosis recomendada en ficha técnica

(2) Precio unitario (PVL + IVA). En caso de deducción por RDL 8/2010, se aplica también la deducción correspondiente al PVL.

(3) En los medicamentos que se dosifican por peso o superficie corporal, se toma como referencia un paciente estándar de 70 kg o de 1,7 m2.

(4) A partir de la semana 25, para la administración cada 4 semanas consideraremos ciclos de 28 días para el cálculo coste/ciclo.

(5) Para los fármacos en los que un ciclo de tratamiento dure 28 días, se considerarán para el cálculo 13 ciclos al año.

(6) El coste de hospital de día (por visita) se ha estimado en 167 €, según precios publicados por varias Comunidades Autónomas⁴². No se incluyen en los costes directos los derivados de la utilización de dexametasona dado que es común a todas las alternativas.

(8) Dado que no se dispone de una mediana de PFS de daratumumab para realizar la estimación, se calculan en todos los casos los costes asociados a un hipotético primer año de tratamiento. En bortezomib se utiliza de acuerdo a la indicación aprobada una duración de 8 ciclos.

Se incluye un cálculo adicional del coste para el primer año estimando el máximo aprovechamiento de dosis de viales:

	DARA+LEN (+DEX)	DARA+BOR (+DEX)	BOR	LEN (+DEX)	CFZ+LEN (+DEX)	CFZ (+DEX)	POMA (+DEX)
Coste tratamiento el primer año	246.330,52 € (primer año)	191.242,2 € (primer año) (8 ciclos de BOR)	39.826,24 € (8 ciclos)	78.482,04 € / año	192.775,4 € (primer año)	218.902,44 € (primer año)	120.706,95 € / año
Coste del tratamiento el primer año con aprovechamiento de dosis de los viales*	235.396,78 € (primer año)	168.550,06 € (primer año) (8 ciclos de BOR)	27.117,12 € (8 ciclos)		168.368,94 € (primer año)	175.748,5 € (primer año)	

Con los datos actuales de precios notificados y asumiendo que no existiese aprovechamiento de dosis de viales, DARA/LEN/DEX (246.330,52 €) resulta ser la opción que presenta un mayor coste global durante el primer año, seguida de CFZ/DEX (218.902,44 €). Suponen un coste

similar durante el primer año los regímenes CFZ/LEN/DEX (192.775,4 €) y DARA/BOR/DEX (191.242,2 €). Bortezomib en monoterapia resulta ser la opción con menor coste (39.826,24 €), siendo atribuible en parte a que solamente está indicado durante 8 ciclos de tratamiento.

Pomalidomida presentaría un menor coste global que cualquiera de las combinaciones de daratumumab y carfilzomib, pero hay que tener en cuenta que su indicación es en pacientes 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.

El aprovechamiento de los viales supondría una importante reducción del coste, especialmente relevantes en los regímenes CFZ/LEN/DEX, CFZ/DEX y DARA/BOR/DEX.

En el cálculo de costes en posteriores ciclos, habría que considerar que daratumumab se administraría cada 4 semanas y que el tratamiento de carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona durante más de 18 ciclos se debe basar en la evaluación individual del balance beneficio/riesgo, por lo que los costes pasado el primer año pueden variar. Se realiza una aproximación del coste global que supondrían 18 ciclos (de 28 días) de tratamiento para todas las alternativas terapéuticas (exceptuando bortezomib que no está indicado más allá de 8 ciclos).

La combinación DARA/LEN/DEX sigue siendo la que supone un mayor coste global (313.004,72 €), seguida de CFZ/DEX (304.124,04 €). De nuevo las opciones que le siguen son CFZ/LEN/DEX (253.038 €) y DARA/BOR/DEX (227.731 €):

	DARA+LEN (+DEX)	DARA+BOR (+DEX)	BOR	LEN (+DEX)	CFZ+LEN (+DEX)	CFZ (+DEX)	POMA (+DEX)
Coste tratamiento 18 ciclos	308.328,72 €	219.882 €	34.482,24 €	108.667,44 €	237.006 €	286.088,04 €	167.132,7 €
Costes directos asociados* 18 ciclos	4676 €	7849 €	5344 €	-	16.032 €	18.036 €	-
Coste global tratamiento 18 ciclos	313.004,72 €	227.731 €	39.826,24	108.667,44 €	253.038 €	304.124,04	167.132,7 €
* Costes de hospital de día (167 €/ visita)							

Análisis de sensibilidad (con hipotéticos descuentos)

Se realiza un análisis de sensibilidad a dos años suponiendo como posible escenario:

- 40% de descuento sobre el precio notificado de daratumumab durante el primer año y 8% durante el segundo año.
- 40% de descuento sobre el precio notificado de carfilzomib, en cada año de tratamiento.
- 25% de descuento sobre el precio notificado de lenalidomida en cada año de tratamiento.
- 15% de descuento sobre el precio notificado de pomalidomida en cada año de tratamiento.

Los costes del 2º año para la combinación CFZ+LEN+DEX se calculan asumiendo una duración de carfilzomib de 18 ciclos y una continuación del tratamiento con lenalidomida y dexametasona solas.

Análisis de sensibilidad							
	DARA+LEN (+DEX)	DARA+BOR (+DEX)	BOR	LEN (+DEX)	CFZ+LEN (+DEX)	CFZ (+DEX)	POMA (+DEX)
Coste durante el 1er año							
Coste del tratamiento	157.266,15 € (primer año)	124.329,82 € (primer año) (8 ciclos de BOR)	34.482,24 € (8 ciclos)	58.861,66 €	119.822,78 € (primer año)	123.526,48 € (primer año)	102.600,55 €
Coste del tratamiento con aprovechamiento de dosis de viales	150.705,9 € (primer año)	105.630,91 € (primer año) (6) (8 ciclos de BOR)	21.773,12 € (8 ciclos)	-	105.178,6 € (primer año)	97.634,26 € (primer año)	-
Coste durante el 2º año							

Coste del tratamiento	144.282,19 €	85.420,53 €	-	58.861,66 €	74.929,66 €	125.129,16 €	102.600,55 €
Coste del tratamiento con aprovechamiento de dosis de viales	138.587,49 €	79.725,83 €	-	-	71.153,66 €	99.269,13€	-
Coste durante 1º + 2º año							
Coste del tratamiento	301.548,34 €	209.750,35 €	34.482,24 €	117.723,32 €	194.752,44 €	248.655,64 €	205.201,10 €
Coste del tratamiento con aprovechamiento de dosis de viales	289.293,39 €	185.356,74 €	21.773,12 €	-	176.332,26 €	196.903,39 €	-

A los datos anteriores habría que añadir los costes directos (visitas a hospital de día) durante los dos primeros años de tratamiento (167 € / visita):

	DARA+LEN (+DEX)	DARA+BOR (+DEX)	BOR	LEN (+DEX)	CFZ+LEN (+DEX)	CFZ (+DEX)	POMA (+DEX)
Costes directos asociados 1º + 2º año (H. Día)	6012 €	9185 €	5344 €	-	16.032 €	26.052 €	-

7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

Se dispone de la evaluación económica realizada por el ICER para estimar el coste-efectividad de varios tratamientos para el mieloma múltiple en pacientes que han recibido una o dos líneas previas³². Se consideró una media de edad de 60 años, 80 kg de peso y 1,7 m de altura para los pacientes y se asumió que las poblaciones eran lo suficientemente homogéneas para compararlas en un network meta-análisis.

Se excluyeron de la revisión DARA en monoterapia y POM+LoDEX; ambos habían sido evaluados en poblaciones con enfermedad más avanzada (por ejemplo, pacientes refractarios a BOR y/o LEN).

En segunda línea, se consideraron los regímenes carfilzomib con lenalidomida y dexametasona (CFZ+LEN+DEX), elotuzumab con lenalidomida y dexametasona (ELO+LEN+DEX) e ixazomib con lenalidomida y dexametasona (IX+LEN+DEX). Para la tercera línea, las mismas combinaciones y además panobinostat con bortezomib y dexametasona (PAN+BOR+DEX).

El comparador que se eligió fue lenalidomida con dexametasona (LEN+DEX), por ser el control más frecuentemente utilizado en los ensayos y se realizó el network meta-análisis:

Table 9. Progression-free survival hazard ratios in patients with 1-3 prior treatments*

Regimen	vs. BOR+DEX			vs. LEN+DEX		
	HR	Range: Low	Range: High	HR	Range: Low	Range: High
PAN+BOR+DEX	0.58	0.48	0.71	0.54	0.29	1.02
CFZ+LEN+DEX	0.74	0.39	1.39	0.69	0.57	0.83
ELO+LEN+DEX	0.75	0.40	1.41	0.70	0.57	0.86
IX+LEN+DEX	0.80	0.42	1.52	0.74	0.59	0.93
LEN+DEX	1.07	0.49	1.71	---	---	---

*Based on intention-to-treat analysis

A continuación, se exponen los resultados obtenidos tanto en segunda como en tercera línea. Los datos de PFS no coinciden con los observados en los ensayos clínicos debido al tratamiento de los datos para el ajuste a la curva de supervivencia.

Segunda línea

La utilización de estos regímenes en segunda línea estimó una ganancia en AVAC del rango 0,69 AVAC para IX+LEN+DEX a 0,86 AVAC para CFZ+LEN+DEX vs LEN+DEX.

El coste incremental oscila entre los 173.000\$ para CFZ+LEN+DEX y los 354.000\$ para ELO+LEN+DEX vs LEN+DEX. Una de las razones que explicaría este menor coste incremental para CFZ+LEN+DEX frente a los otros regímenes es que se aplica durante un número fijo de 18 ciclos mientras que los regímenes basados en IX o ELO se administran hasta progresión o toxicidad inaceptable. El coste-efectividad incremental en estos regímenes vs LEN+DEX cuando se administran en segunda línea se estimó en un valor ligeramente inferior a 200.000\$ por AVAC para CFZ+LEN+DEX frente a más de 400.000\$ por AVAC para ELO+LEN+DEX e IX+LEN+DEX.

Table 13. Clinical and economic outcomes in the second-line

Results by Regimen				
2nd Line	LEN-DEX	CFZ-LEN-DEX	ELO-LEN-DEX	IX-LEN-DEX
Total Costs	\$284,400	\$457,350	\$638,144	\$582,428
Drug Costs	\$240,913	\$396,767	\$569,796	\$532,873
Supportive Care Costs	\$528	\$1,882	\$2,607	\$2,491
Administration Costs		\$8,377	\$14,698	
Progression Costs	\$38,901	\$44,103	\$43,886	\$43,062
Adverse Event Costs	\$4,057	\$4,221	\$7,156	\$4,001
Total QALYs	2.59	3.45	3.41	3.27
PFS QALYs	1.41	1.91	1.89	1.81
Progression QALYs	1.17	1.54	1.52	1.46
Total Life Years (OS)	3.53	4.71	4.66	4.46
PFS LYs	1.73	2.34	2.31	2.21
Progression LYs	1.80	2.37	2.34	2.25

Tercera línea

La utilización de CFZ+LEN+DEX, ELO+LEN+DEX e IX+LEN+DEX estimó una ganancia en AVAC del rango de 0,56 AVAC para IX+LEN+DEX a 0,71 AVAC para CFZ+LEN+DEX.

El coste incremental oscila entre los aproximadamente 168.000\$ para CFZ+LEN+DEX hasta los 325.000\$ de ELO+LEN+DEX vs LEN+DEX. El coste-efectividad incremental en estos regímenes vs LEN+DEX se estimó en 239.000\$ por AVAC para CFZ+LEN+DEX, 481.000\$ por AVAC para ELO+LEN+DEX y 485.000\$ por AVAC para IX+LEN+DEX. Se estimó que PAN+BOR+DEX proporcionada más AVAC a un menor coste que LEN+DEX en tercera línea, sin embargo, los datos relativos a PAN debían interpretarse con cautela dado el alto número de datos censurados y discontinuaciones del tratamiento en el ensayo clínico pivotal, además de que resulta ser la única combinación que no disponía de evidencia comparativa directa frente a LEN+DEX.

Table 14. Clinical and economic outcomes in the third-line

Results by Regimen					
3rd Line	LEN-DEX	CFZ-LEN-DEX	ELO-LEN-DEX	IX-LEN-DEX	PAN-BOR-DEX
Total Costs	\$258,609	\$427,027	\$583,531	\$530,228	\$196,021
Drug Costs	\$216,151	\$369,865	\$517,785	\$481,956	\$136,366
Supportive Care Costs	\$473	\$1,779	\$2,364	\$2,255	\$415
Administration Costs		\$8,113	\$13,394		\$3,128
Progression Costs	\$37,928	\$43,049	\$42,833	\$42,016	\$46,984
Adverse Event Costs	\$4,057	\$4,221	\$7,156	\$4,001	\$9,128
Total QALYs	2.04	2.74	2.71	2.60	3.46
PFS QALYs	1.00	1.37	1.36	1.30	1.82
Progression QALYs	1.03	1.37	1.36	1.30	1.63
Total Life Years (OS)	3.25	4.37	4.32	4.14	5.27
PFS LYs	1.55	2.12	2.09	2.00	2.59
Progression LYs	1.70	2.25	2.23	2.14	2.68

Se planteó un escenario adicional para llevar a cabo un análisis de sensibilidad en el que la comparación se realizó frente a BOR+DEX en vez de LEN+DEX. El ratio coste-efectividad aumentó en todos los casos, dado el menor coste para BOR que para LEN; sin embargo, en este escenario PAN+BOR+DEX no resultó tan favorable teniendo un ratio de 10.230\$ por AVAC vs BOR+DEX:

Table E5. Scenario with BOR+DEX as comparator in the second-line

Second-Line			
	CFZ+LEN+DEX	ELO+LEN+DEX	IX+LEN+DEX
ICER	\$364,366	\$652,463	\$719,372

Table E6. Scenario with BOR+DEX as comparator in the third-line

Third-Line				
	CFZ+LEN+DEX	ELO+LEN+DEX	IX+LEN+DEX	PAN+BOR+DEX
ICER	\$420,177	\$727,983	\$797,178	\$10,230

Como conclusión, el coste por AVAC que es considerado generalmente como aceptable para tratamiento a largo plazo (50.000\$ - 150.000\$) es superado por las combinaciones de CFZ+LEN+DEX, ELO+LEN+DEX e IX+LEN+DEX. Serían necesarios descuentos relevantes sobre el precio notificado (dependiendo del régimen, la línea en la que se emplea y el umbral considerado) para alcanzar umbrales de coste-efectividad de 50.000\$ - 150.000\$ por AVAC.

Los ratios de coste-efectividad incremental obtenidos en la evaluación económica realizada por el ICER se deben interpretar con cautela debido a que la práctica clínica y los precios de los medicamentos en cada país pueden variar, además de que los umbrales de coste-efectividad pueden ser diferentes en cada sistema de salud.

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

Dado que no se alcanzó la mediana de PFS en los ensayos clínicos MMY3003 y MMY3004, para la comparativa con el tratamiento control se empleará el dato de tasa de PFS a los 12 meses estimado por Kaplan-Meier en vez de la variable principal de la mediana de PFS.

En el coste incremental se emplearán los datos de precio notificado, realizándose posteriormente un análisis de la sensibilidad para las dos combinaciones con daratumumab en el que se considera un posible descuento del 40% sobre el precio notificado de daratumumab. No se ha tenido en cuenta el importe de dexametasona al ser común a ambos tratamientos.

Coste Eficacia Incremental (CEI). Daratumumab/Lenalidomida/Dexametasona vs Lenalidomida/Dexametasona (variables binarias)

	VARIABLE evaluada	DAR/LEN/DEX	LEN/DEX	NNT (IC 95%)	Coste incremental	CEI (IC95%)
MMY3003	Tasa de PFS a los 12 meses (según estimación de Kaplan-Meier)	83,2% (78,3% - 87,2%)	60,1% (54,0% - 65,7%)	4,33 (3,3 – 6,29)	+ 167.848,48 €	726.783,92 € (553.900 – 1.055.766,94)

Según los datos del estudio MMY3003 y el coste incremental del tratamiento con daratumumab/lenalidomida/dexametasona respecto a lenalidomida/dexametasona durante un hipotético primer año de tratamiento, por cada paciente que consigue un beneficio en la tasa de PFS a los 12 meses (según Kaplan-Meier) el coste adicional estimado es de 726.783,92 €, aunque también es compatible con un CEI entre 553.900 € y 1.055.766,94 €.

Coste Eficacia Incremental (CEI). Daratumumab/Bortezomib/Dexametasona vs Bortezomib/Dexametasona (variables binarias)

	VARIABLE evaluada	DAR/BOR/DEX	BOR/DEX	NNT (IC 95%)	Coste incremental	CEI (IC95%)
MMY3004	Tasa de PFS a los 12 meses (según estimación de Kaplan-Meier)	60,7% (51,2% - 69,0%)	26,9% (17,1% - 37,5%)	2,96 (2,38 - 3,9)	+ 151.415,96 €	448.191,24 € (360.369,98 - 590.522,24)

Según los datos del estudio MMY3004 y el coste incremental del tratamiento con daratumumab/bortezomib/dexametasona respecto a bortezomib/dexametasona durante un hipotético primer año de tratamiento, por cada paciente que consigue un beneficio en la tasa de PFS a los 12 meses (según Kaplan-Meier) el coste adicional estimado es de 448.191,24 €, aunque también es compatible con un CEI entre 360.369,98 € y 590.522,24 €.

Análisis de sensibilidad

**Coste Eficacia Incremental (CEI)
 Análisis de sensibilidad: DARA/LEN/DEX vs LEN/DEX**

Variable	Rango de variación	Coste incremental	CEI	CEI máximo	CEI mínimo
Coste del tratamiento el primer año LEN/DEX	- 40% (DARA)	Referencia			
Coste del tratamiento el primer año DARA/LEN/DEX	- 40% (DARA)	+ 102.245,5 €	442.723 €/ paciente libre de progresión a los 12 meses	337.410,15 €	643.124,2 €

**Coste Eficacia Incremental (CEI)
 Análisis de sensibilidad: DARA/BOR/DEX vs BOR/DEX**

Variable	Rango de variación	Coste incremental	CEI	CEI máximo	CEI mínimo
Coste del tratamiento el primer año BOR/DEX	- 40% (DARA)	Referencia			
Coste del tratamiento el primer año DARA/BOR/DEX	- 40% (DARA)	+ 91.517,58 €	270.892 €/ paciente libre de progresión a los 12 meses	217.811,84 €	356.918,56 €

No se dispone en los ensayos clínicos publicados de una evaluación de la calidad de vida en los pacientes tratados con daratumumab en combinación y no se conoce la ganancia en AVAC que supondría, por lo que el CEI se calcula por paciente libre de progresión a los 12 meses.

Existen datos sobre los AVAC conseguidos por otros tratamientos de eficacia similar como CFZ+LEN+DEX, tanto en segunda como en tercera línea (0,86 y 0,71, respectivamente).

Si a modo de ejemplo asumiésemos estos datos como propios para daratumumab, el coste por AVAC se estimaría en 514.794,2 € para la combinación con lenalidomida/dexametasona y en 314.990,7 € para la combinación con bortezomib/dexametasona, en segunda línea. Para la tercera línea, el coste por AVAC se situaría en 623.553,5 € para la combinación con lenalidomida y dexametasona y en 381.538 € para la combinación con bortezomib y dexametasona.

Aunque no se conoce el coste por AVAC para daratumumab, extrapolando los datos existentes para otras combinaciones de fármacos con beneficio clínico similar, observarse que estaría por encima de los dinteles de eficiencia que habitualmente se establecen en España para recomendar la adopción o rechazo de una intervención sanitaria, del orden de 25.000 – 30.000 €/AVAC.

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

Habitualmente, el protocolo habitual de muchos hospitales era emplear como primera línea de tratamiento bortezomib, melfalan y prednisona, consecuencia del resultado del ensayo VISTA. La última guía del NCCN (2017)⁹ elimina de sus recomendaciones algunos de los regímenes tradicionalmente empleados en el tratamiento del mieloma múltiple, entre ellos los basados en melfalán al considerar que pueden conducir a citopenias significativas que pueden limitar el uso posterior de nuevos tratamientos.

Sin embargo, el tratamiento inicial seguirá siendo en la mayoría de los casos un régimen basado en bortezomib, de primera elección tanto en pacientes candidatos como en no candidatos a trasplante. En pacientes no candidatos a trasplante, la utilización de esquemas con lenalidomida como primera línea es la otra opción de tratamiento aprobada, siendo incluida entre los regímenes preferentes en la clasificación que realiza la guía NCCN.

Según un modelo epidemiológico desarrollado en Estados Unidos⁴³, de entre los pacientes que inician una primera línea de tratamiento se estima que el 77% experimentará una transición a una segunda línea, de éstos, un 81% a una tercera y de estos últimos, un 83% recibirán una cuarta línea de tratamiento.

En pacientes pretratados con bortezomib, un análisis final del ensayo VISTA mostraba que un 22% de los pacientes volvía a tratarse con bortezomib⁴⁴. En este escenario, son numerosas el resto de opciones terapéuticas recomendadas, pudiendo emplearse regímenes basados en lenalidomida, carfilzomib, daratumumab, elotuzumab o ixazomib (pomalidomida se reservaría para una línea posterior, tras lenalidomida), siendo lo habitual el tratamiento con lenalidomida hasta progresión o intolerancia.

La incidencia de MM en España es de 3,5 casos por cada 100.000 habitantes (datos de 2012), lo que haría un total de 1625 pacientes, de lo que podemos estimar que 1252 progresarán a segunda línea. Sin considerar los que podrían ser retratados con bortezomib con o sin dexametasona, aproximadamente 976 podrían beneficiarse del tratamiento con lenalidomida o algunos de los nuevos fármacos.

Si consideramos que un hospital medio atiende un área de 300.000 habitantes, serían 6 - 7 pacientes candidatos al tratamiento, que supondría, considerando los precios notificados, el primer año tendría un coste para DARA/LEN/DEX de 1.477.983 € - 1.724.314 € y para DARA/BOR/DEX de 1.147.453 € - 1.338.695 €, incluyendo en el cálculo los costes asociados a hospital de día (3841 € para DARA/LEN/DEX y 7014 € para DARA/BOR/DEX).

Con un hipotético descuento del 40% durante el primer año de tratamiento sobre el precio notificado de daratumumab, el primer año tendría un coste para 6 – 7 pacientes de en torno a 1.084.365 € - 1.265.093 € para DARA/LEN/DEX y de 788.063 € - 919.407 € para DARA/BOR/DEX.

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

No aplicable.

7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

No se aplica.

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

8.1 Descripción de la conveniencia

Daratumumab se administra vía intravenosa durante un período de tiempo que varía en función del volumen de dilución y de la velocidad de la perfusión (como máximo será 200 mL/h) y que requiere que el paciente acuda a 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) y posterior (vía oral). Adicionalmente en pacientes con antecedentes de EPOC, se recomienda emplear también después de la perfusión broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticoides inhalados. Si ocurriese alguna de estas RRP, sería necesario interrumpir la administración, tratar los síntomas y reducir la velocidad de perfusión.

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

En la combinación con bortezomib y dexametasona, bortezomib debe administrarse vía intravenosa o subcutánea, lo que también precisa que el paciente acuda a hospital de día.

En este sentido, la combinación con lenalidomida podría resultar más cómoda para el paciente dado que necesita de un menor número de visitas al hospital de día (sólo las debidas a daratumumab: semanalmente primero, bisemanales después y por último cada cuatro semanas). No obstante, existen otros factores que deben ser tenidos en cuenta en la hipotética elección de alguna de las dos combinaciones (con lenalidomida/dexametasona o bortezomib/dexametasona).

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. AREA DE CONCLUSIONES.

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

A) Aspectos clínico-terapéuticos

El tratamiento del mieloma múltiple 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. Los pacientes en recidiva, tienen en general mal pronóstico y tradicionalmente escasas opciones terapéuticas.

Daratumumab está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con MM en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último

tratamiento. En combinación con lenalidomida/dexametasona, o bortezomib/dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con MM que han recibido al menos un tratamiento previo.

Eficacia

En el ensayo POLLUX que evalúa la combinación daratumumab/lenalidomida/dexametasona frente a lenalidomida/dexametasona y en el que la variable principal era la PFS, se observó un HR de 0,37 (IC95% 0,27-0,52), $p < 0,001$, con una mediana de PFS no alcanzada en el grupo con daratumumab y de 18,4 meses (IC 95% 13,9-NA) en el control. Estos resultados fueron consistentes en todos los subgrupos evaluados.

Respecto a las variables secundarias, lo más relevante fueron las mejoras en el grupo daratumumab con respecto al control en relación al TTP, ORR, aumento de la mediana de duración de la respuesta, % pacientes con VGPR y negativización de MRD. En cuanto a la OS, los datos estaban aún inmaduros y en el momento del análisis, la mediana de supervivencia no se había alcanzado para el grupo experimental. La tasa a los 18 meses daba valores estimados de 86,1% en el grupo con daratumumab y 75,6% en el control, con un HR de 0,64 (0,40-1,01), $p = 0,0534$.

En el ensayo CASTOR que evalúa la combinación daratumumab/bortezomib/dexametasona frente a bortezomib/dexametasona y en el que la variable principal era la PFS, se observó un HR de 0,39 (IC 95%, 0,28-0,53), $p < 0,001$, con una mediana de PFS no alcanzada en el grupo con daratumumab (IC 95%, 12,3-NA) y de 7,2 meses (IC 95%, 6,2-7,9) en el control. Estos resultados fueron consistentes en todos los subgrupos evaluados.

Respecto a las variables secundarias, lo más relevante fueron las mejoras en el grupo daratumumab respecto al control en relación al TTP, ORR, aumento de la mediana de duración de la respuesta, % pacientes con VGPR y negativización de MRD. En este ensayo tampoco se alcanzó la mediana de OS, y el HR fue 0,77 (IC 95% 0,47-1,26), $p = 0,30$.

Seguridad

En el ensayo POLLUX, los eventos adversos hematológicos más frecuentes en el grupo con daratumumab fueron neutropenia (59,4%), anemia (31,1%) y trombocitopenia (26,9%). De entre los de grado 3 o 4 destacó la neutropenia. Los no hematológicos más habituales fueron diarrea (42,8%), fatiga (35,3%), infección del TRS (31,8%), estreñimiento (29,3%), tos (29,0%), espasmos musculares (25,8%), nasofaringitis (24,0%) o náuseas (24,0%). De entre los de grado 3 ó 4, destacan las infecciones.

En general, los eventos adversos que se presentaron en el grupo daratumumab con una mayor proporción respecto al control fueron principalmente neutropenia, diarrea, infección del tracto respiratorio superior, vómitos y tos.

En el ensayo CASTOR, los eventos adversos hematológicos más frecuentes en el grupo con daratumumab fueron trombocitopenia (58,8%), anemia (26,3%), neutropenia (17,7%) y linfopenia (13,2%), que fueron también los más frecuentes de entre los de grado 3 ó 4. Los no hematológicos más habituales fueron neuropatía periférica (47,3%), diarrea (31,7%), infección del TRS (24,7%), fatiga (21,4%), tos (23,9%), estreñimiento (19,8%) o disnea (18,5%). De grado 3 ó 4 destacan neumonía, hipertensión o neuropatía periférica.

En general, los eventos adversos que se presentaron en el grupo con daratumumab con una mayor proporción respecto al control fueron principalmente trombocitopenia, neutropenia, linfopenia, tos, disnea, neuropatía periférica, diarrea y edema periférico.

En ambos ensayos, la frecuencia de interrupciones de tratamiento debido a eventos adversos al igual que los eventos adversos que desembocaron en muerte fue similar en ambos grupos.

Hubo una incidencia de RRP con daratumumab en casi la mitad de los pacientes (47,7% en el ensayo POLLUX y 45,3% en el CASTOR). Más del 90% ocurrió durante la primera perfusión, siendo en su mayoría de grado 1 ó 2. Los síntomas más frecuentes fueron tos, disnea, broncoespasmo y vómitos.

No se precisa ajustar la dosis de daratumumab en pacientes ancianos o en insuficiencia renal o hepática leve. Se recomienda realizar profilaxis para la prevención de la reactivación del virus herpes zóster si se va a administrar daratumumab.

B) Coste, coste eficacia incremental e impacto presupuestario

El hecho de que daratumumab se pueda administrar en combinación con otros fármacos de elevado coste como lenalidomida ocasiona que presente un coste incremental elevado respecto a las otras alternativas terapéuticas.

El precio notificado de daratumumab es de 2376,92 € para el vial de 400 mg y de 586,02 € el vial de 100 mg, requiriéndose tres viales de 400 mg para cada administración si se considera un peso estándar de 70 kg (dosificación a 16 mg/kg).

Un primer año de tratamiento con daratumumab/lenalidomida/dexametasona tendría un coste por paciente, considerando los precios notificados, de 246.330,52 €, y sería del orden de 191.242,2 € para daratumumab/bortezomib/dexametasona.

Con un hipotético descuento del 40% sobre el precio notificado de daratumumab el primer año, y de un 8% el segundo año, el coste por paciente sería:

- Para daratumumab/lenalidomida/dexametasona: primer año 176.886,53 € (más 3841 € de costes de hospital de día); global de los dos primeros años 340.789,1 € (más 6012 € de costes de hospital de día).

- Para daratumumab/bortezomib/dexametasona: primer año 124.329,82 € (más 7014 € de costes de hospital de día); global de los dos primeros años 209.750,35 € (más 9185 € de costes de hospital de día).

El tratamiento con daratumumab/bortezomib/dexametasona conllevaría un menor coste global que daratumumab/lenalidomida/dexametasona por dos razones: la utilización de bortezomib, de menor coste que lenalidomida, y la limitación de su uso a los 8 primeros ciclos.

En la evaluación del coste eficacia incremental, la variable que se consideró fue la tasa estimada de PFS a los 12 meses, al no haberse alcanzado la mediana de PFS.

La combinación DARA/LEN/DEX supone un coste eficacia incremental respecto a LEN/DEX de 726.783,92 € (para un NNT 4,33), que en caso de un descuento del 40% el primer año sobre el precio de daratumumab se ajustaría a 442.723 € por paciente libre de progresión a los 12 meses.

La combinación DARA/BOR/DEX supone un coste eficacia incremental respecto a BOR/DEX de 448.191,24 € (para un NNT 2,96), que en caso de un descuento del 40% el primer año sobre el precio de daratumumab se ajustaría a 270.892 € por paciente libre de progresión a los 12 meses.

A la vista de los resultados, la combinación de daratumumab con lenalidomida y dexametasona o bortezomib/dexametasona presenta un beneficio relevante en la práctica clínica, pero el CEI calculado para cualquier de ellas resulta muy elevado.

En el tratamiento del mieloma múltiple en recaída o refractario, nos parece relevante recalcar la importancia, en el momento de optar por un régimen u otro, de considerar no sólo las terapias previas que ha recibido el paciente sino las líneas posteriores de tratamiento que quedan disponibles para el hipotético caso de una recaída posterior.

9.2 Decisión

D-1. SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas.

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

Esta decisión está condicionada a las conclusiones del IPT cuando éste sea publicado.

La selección del tratamiento se basará en el número y tipo de líneas de tratamiento previas y la duración de la respuesta obtenida, teniendo en cuenta la estrategia global del tratamiento y las posibles líneas posteriores.

A continuación, se incluyen, a modo de esquema, las distintas opciones terapéuticas para la segunda línea de tratamiento suponiendo dos escenarios posibles, dependiendo de si la primera

línea se ha realizado con bortezomib o con lenalidomida, y de si el paciente ha sido no respondedor/respondedor, o refractario/no refractario, respectivamente. El orden aquí mostrado no implica secuencialidad, sólo se enumeran las distintas alternativas de tratamiento:

Escenario 1

1ª línea basada en bortezomib:

- Pacientes no respondedores o que progresan en menos de 14 meses (8+6) tras inicio de bortezomib:
 - Lenalidomida + dexametasona *
 - Daratumumab + lenalidomida + dexametasona **
 - Elotuzumab + lenalidomida + dexametasona ****
 - Carfilzomib doble dosis (sólo en no refractarios)
 - Carfilzomib + lenalidomida + dexametasona (sólo en no refractarios)
- Pacientes respondedores y que mantienen respuesta más de 14 meses:
 - Carfilzomib doble dosis
 - Daratumumab + Bortezomib + dexametasona
 - Lenalidomida + dexametasona * → Daratumumab + Bortezomib + dexametasona ** / Carfilzomib doble dosis
 - Bortezomib en re-tratamiento *
 - Daratumumab + Lenalidomida + dexametasona ***
 - Elotuzumab + Lenalidomida + dexametasona ****
 - Carfilzomib + Lenalidomida + dexametasona
 - Ixazomib + Lenalidomida + dexametasona *

Escenario 2

1ª línea basada en lenalidomida:

- Pacientes refractarios a lenalidomida (progresan en los primeros 60 días o sin alcanzar respuesta durante el tratamiento con lenalidomida)
 - Bortezomib / Bortezomib + ciclofosfamida + dexametasona
 - Daratumumab + Bortezomib + dexametasona **
 - Carfilzomib doble dosis**
- Pacientes no refractarios a lenalidomida:
 - Daratumumab + Lenalidomida + dexametasona ***
 - Carfilzomib + Lenalidomida + dexametasona
 - Carfilzomib doble dosis
 - Daratumumab + Bortezomib + dexametasona
 - Bortezomib + dexametasona * / Bortezomib + ciclofosfamida + dexametasona → Daratumumab + Lenalidomida + dexametasona
 - Elotuzumab + Lenalidomida + dexametasona ****
 - Ixazomib + Lenalidomida + dexametasona *

*Se consideró para las opciones de tratamiento lenalidomida + dexametasona, bortezomib en re-tratamiento y bortezomib + dexametasona una eficacia menor que para los tripletes de fármacos (o doblete, en caso de carfilzomib + dexametasona); con excepción de la combinación ixazomib + lenalidomida + dexametasona, cuyo beneficio sobre lenalidomida + dexametasona es dudoso.

**En los ensayos se requiere respuesta parcial a algún tratamiento previo.

***El tratamiento con daratumumab + lenalidomida + dexametasona supone un mayor coste que daratumumab + bortezomib + dexametasona, sin aportar ventajas en eficacia.

****La combinación de elotuzumab + lenalidomida + dexametasona tiene resolución de no financiación en España.

9.4 Plan de seguimiento

No procede.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Assessment Report EMA/278085/2016 (Darzalex®) [Consultado 06/03/2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004077/WC500207295.pdf
2. International Agency for Research on Cancer, EUCAN. Multiple myeloma and immunoproliferative diseases. Estimated incidence, mortality & prevalence for both sexes, 2012 [Consultado el 06/03/2017]. Disponible en: <http://eco.iarc.fr/eucan/Cancer.aspx?Cancer=39>
3. Instituto Nacional de Estadística. Estadística de defunciones según la causa de muerte 2015 [Consultado el 06/03/2017]. Disponible en: http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175
4. Cancer Stat Facts: Myeloma. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program [Consultado 08/03/2017]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>
5. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, Morgan G, Richardson PG et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia* 2012;26:149-57.
6. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975;36:842-54.
7. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:3412-20.
8. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015;33:2863-9.
9. Kumar SK, Callander NS, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS et al. Multiple Myeloma, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15:230-69.
10. 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.
11. Vincent Rajkumar S. Treatment of relapsed or refractory multiple myeloma. UpToDate® [Consultado 03/03/2017]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-relapsed-or-refractory-multiple-myeloma>
12. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K 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;14:1055-66.
13. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Pomalidomida (Imnovid®) [Consultado el 13/03/2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-pomalidomida-imnovid.pdf>

14. 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.
15. 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.
16. Informe de Posicionamiento Terapéutico Carfilzomib (Kyprolis®) en mieloma múltiple [Consultado el 14/03/2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-carfilzomib-Kyprolis-mieloma-multiple.pdf>
17. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2015;373:621-31.
18. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2015;373:1207-19.
19. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387:1551-60.
20. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Daratumumab (Darzalex®) en mieloma múltiple en recaída y refractario [Consultado 07/03/2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-daratumumab-Darzalex-mieloma-multiple.pdf>
21. CHMP post-authorisation summary of positive opinión for Darzalex [Consultado el 13/03/2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/004077/WC500222148.pdf
22. Assessment Report EMA/193295/2017 (Darzalex®) [Consultado 25/09/2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/004077/WC500228981.pdf
23. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016;374:1621-34.
24. San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1195-206.
25. Informe de Posicionamiento Terapéutico de panobinostat (Farydak®) en mieloma múltiple [Consultado 08/03/2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-panobinostat-Farydak-mieloma-multiple.pdf>
26. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Daratumumab for multiple mieloma [ID933]. Appraisal consultation document [Consultado 29/03/2017]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TA10076/documents/appraisal-consultation-document>
27. Ficha técnica Darzalex® [Consultado 25/09/2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/1161101001/FT_1161101001.pdf
28. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Summary Review (Darzalex®) [Consultado 06/03/2017]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/761036Orig1s000SumR.pdf
29. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:1319-1331.
30. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:754-66.

31. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17:e328-46.
32. Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Treatment Options for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Effectiveness, Value, and Value-Based Price Benchmarks [Consultado 17/03/2017]. Disponible en: https://icer-review.org/wp-content/uploads/2016/06/MWCEPAC_MM_Final_Evidence_Report_061016V3.pdf
33. van Beurden-Tan CH, Franken MG, Blommestein HM, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P. Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2017;JCO2016711663.
34. Botta C, Ciliberto D, Rossi M, Staropoli N, Cucè M et al. Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients. *Blood Advances* 2017; 1:455-66.
35. Alegre del Rey EJ, Fénix Caballero S, Castaño Lara R, Sierra García F. Evaluación y posicionamiento de medicamentos como alternativas terapéuticas equivalentes. *Med Clin* 2014;143:85-90.
36. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(suppl. 4):iv52-iv61.
37. pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee. Daratumumab (Darzalex) Multiple Myeloma – pERC Final Recommendation [Consultado 20/03/2017]. Disponible en: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_daratumumab_darzalex_mm_fn_rec.pdf
38. pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee. Daratumumab (Darzalex) Multiple Myeloma (second-line or beyond) - pERC Final Recommendation [Consultado 10/11/2017]. Disponible en: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_daratumumab_darzalex_mm_2ndln_fn_rec.pdf
39. Scottish Medicines Consortium. SMC Advice Daratumumab (Darzalex) [Consultado 20/03/2017]. Disponible en: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1205_17_daratumumab_Darzalex/daratumumab_Darzalex
40. Haute Autorité de Santé (HAS). Avis de la Commission de la Transparence. DARZALEX en association [Consultado 17/02/2018]. Disponible en: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2808583/fr/darzalex-en-association
41. National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE Ireland). Cost-effectiveness of Daratumumab (Darzalex®) for the Treatment of Adult Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. [Consultado 20/03/2017]. Disponible en: <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2016/06/Daratumumab-Summary.pdf>
42. Arocho R, García de Paredes M, Maurel J, Lema M, Hart WM, Rubio-Terrés C. Análisis del coste de la terapia biológica del cáncer colorrectal metastásico con panitumumab y cetuximab. *PharmacoEconomics – Spanish Research Articles* 2009;6:55-65.
43. Cid Ruzafa J, Merinopoulou E, Baggaley RF, Leighton P, Werther W et al. Patient population with multiple myeloma and transitions across different lines of therapy in the USA: an epidemiologic model. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016;25:871-9.
44. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O et al. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2013;31:448-55.

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:** María Beatriz Contreras Rey¹, Emilio J. Alegre del Rey², María José Gimeno Jordá³
- **Institución en la que trabaja:** ¹Hospital Juan Ramón Jiménez; ²Hospital Puerto Real; ³Hospital de Poniente
- **Institución que le vincula al informe.** Ej: sociedades científicas, grupo de trabajo, etc. (contestar sólo si es diferente a la anterior):

Participación en el informe de evaluación como:

- 1-Autores: María Beatriz Contreras Rey, y Emilio J. Alegre del Rey
- 2-Tutor/a: María José Gimeno Jordá

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 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 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)

3. DIMETILFUMARATO en psoriasis en placas moderada a grave

AUTORES:

Cristina Palomo Palomo
Esmeralda Ríos Sánchez
Silvia Fénix Caballero

**INFORMES DE EVALUACIÓN DE
MEDICAMENTOS**

2018

**Grupo Hospitalario de Evaluación de
Medicamentos de Andalucía**

DIMETILFUMARATO

Psoriasis en placas moderada a grave

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Junio 2018

ISBN: 978-84-09-05916-4
Depósito legal: H-282-2018

Tabla de contenido

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME	2
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN	2
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	3
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud	3
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias	5
3.3 Características comparadas con otros fármacos indicados ¹⁰	9
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA	11
4.1 Mecanismo de acción ¹¹	11
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación	11
4.3 Posología, forma de preparación y administración ¹¹	11
4.4 Utilización en poblaciones especiales ¹¹	12
4.5 Farmacocinética ¹¹	12
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.	12
5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada	12
5.1.b Variables utilizadas en los ensayos	13
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos	15
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados	23
5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas	30
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones	30
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas	30
5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)	31
5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas	31
5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia	32
5.4 Evaluación de fuentes secundarias	35
5.4.1 Guías de Práctica clínica	35
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes	36
5.4.3 Opiniones de expertos	37
5.4.4 Otras fuentes.	37
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.	37
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica	37
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos	37
6.2 Ensayos Clínicos comparativos.	39
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad	39
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales	40
7. AREA ECONÓMICA	42
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental	42
7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados	45
7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios	45
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.....	46
8.1 Descripción de la conveniencia.....	46
8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento.....	47
9. AREA DE CONCLUSIONES.....	47
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas.....	47
9.2 Decisión.....	48
9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF).....	48
10. BIBLIOGRAFÍA.....	49
11. ANEXOS.....	51

Glosario:

ATE:	Alternativas Terapéuticas Equivalentes
BSA:	“body surface area” (área de superficie corporal afectada).
CEI:	Coste Eficacia Incremental
CCII:	Comparaciones indirectas
DLQI:	“Dermatology Life Quality Index” (índice de Calidad de Vida dermatológica).
IL:	interleucinas
PGA:	“Physician`s Global Assessment” (evaluación global del médico).
PASI:	“Psoriasis Area and Severity Index” (índice de gravedad y área afectada de psoriasis).
PUVA:	psoralenos + UVA
TNF- α :	factor de necrosis tumoral alfa

Revisado por el Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA).

Citar este informe como: Palomo-Palomo C, Rios-Sanchez E, Fenix-Caballero S
DIMETILFUMARATO en psoriasis en placas moderada a grave. Informe para la Guía
Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Junio 2018.

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: Dimetilfumarato (Skilarence)

Indicación clínica: Psoriasis en placas moderada-grave

Autores / Revisores: Cristina Palomo Palomo, Esmeralda Ríos Sánchez y Silvia Fénix Caballero.

Tipo de informe: Original

Declaración de conflicto de Intereses de los autores: No existe conflicto de intereses de ninguno de los autores 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.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

3.1 Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico: Dimetilfumarato

Nombre comercial: Skilarence®

Laboratorio: Almirall S.A.

Grupo terapéutico. Denominación: Antipsoriásicos para uso sistémico, Otros antipsoriásicos para uso sistémico

Código ATC: D05BX90

Vía de administración: Oral

Tipo de dispensación: Diagnóstico Hospitalario

Información de registro: Procedimiento centralizado

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL - 7.5%	Coste por unidad PVL-7.5% + IVA
Skilarence comprimidos gastrorresistentes 120 mg	180	718536		
Skilarence comprimidos gastrorresistentes 120 mg	90	718535		
Skilarence comprimidos gastrorresistentes 30 mg	42	718534		

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Descripción del problema de salud

Definición ¹	Es una enfermedad cutánea crónica y recidivante. Hoy en día se considera como una enfermedad sistémica con manifestaciones predominantemente cutáneas. Su curso clínico es variable y la historia natural poco conocida. Algunos pacientes responden adecuadamente al tratamiento intermitente, sin embargo, en la mayoría de los casos es necesario instaurar un tratamiento de forma permanente. En aproximadamente el 25 % de los casos se asocia a enfermedad articular, conocida como artritis psoriásica. La etiología no es del todo conocida, pero se sabe que en el desarrollo de la psoriasis participan factores tanto genéticos como ambientales. La descamación, las placas engrosadas y el eritema pueden atribuirse a una hiperproliferación de queratinocitos epidérmicos y a fallos en la regulación de la relación epidermis-dermis, microvascularización cutánea y el sistema inmunitario. Las células T y las citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleucinas (IL), juegan un importante papel. Existe una predisposición genética para el desarrollo de la psoriasis, observándose una mayor incidencia cuando existen pacientes afectados de primer y segundo grado. Aproximadamente el 30% de los pacientes tienen antecedentes familiares de psoriasis. Entre los factores ambientales que pueden favorecer la aparición o exacerbación de la psoriasis figuran el estrés, infecciones bacterianas y víricas, consumo de alcohol o tabaco y ciertos fármacos como litio, AINES (indometacina), antihipertensivos (IECAs, betabloqueantes, calcioantagonistas).
-------------------------	--

Principales manifestaciones clínicas ²	<p>En la mayoría de los pacientes se manifiesta de forma benigna, con sintomatología moderada, pero en algunos puede llegar a producir discapacidad física, social o psicológica.</p> <p>Su forma más habitual (Psoriasis vulgaris, crónica estacionaria o en placas, representa alrededor del 85-90% de los casos) se caracteriza por la aparición de pápulas y placas eritematosas de diferentes tamaños, bien definidas y cubiertas por varias capas de escamas finas y nacaradas. En general, el prurito es escaso, siendo la aparición y distribución de la erupción variable. Las zonas afectadas con mayor frecuencia son el cuero cabelludo, la región lumbosacra, los codos, las rodillas y las uñas; y, en menor medida, las palmas de las manos y las plantas de los pies.</p> <p>En su etiopatogenia, aún no bien conocida, intervienen mecanismos complejos que dependen de la interacción de varios factores que determinen finalmente una replicación acelerada y pérdida de diferenciación de los queratinocitos, proliferación vascular e inflamación de la dermis y de la epidermis.</p>
Incidencia y prevalencia ³	<p>Según Ferrándiz et al. la prevalencia de psoriasis en España es de 2,3%, lo que indica que alrededor de 1.080.000 personas en España han sido diagnosticadas de psoriasis.</p>
Evolución/Pronóstico ²	<p>La psoriasis es una dermatosis de causa desconocida que cursa de forma crónica y recurrente que afecta al 1%-3% de la población en los países desarrollados. Su desarrollo es imprevisible y su pronóstico variable.</p>
Grados de gravedad / Estadiaje ^{1,4,7}	<p>La gravedad de la psoriasis en placas viene definida por la forma clínica (eritema, espesor y descamación) y la proporción de superficie corporal afectada.</p> <p>En condiciones ideales la clasificación de la gravedad de la psoriasis se basa en el BSA y el PASI.</p> <p>Criterios para la definición de psoriasis de moderada a grave (uno de los siguientes puntos⁷):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. PASI > 10 ó BSA > 10 ó DLQI > 10 2. Psoriasis que requiere o ha requerido tratamiento sistémico en algún momento de su evolución (incluyendo tratamientos sistémicos convencionales, agentes biológicos o fototerapia) 3. Psoriasis eritrodérmica* 4. Psoriasis pustulosa generalizada* 5. Psoriasis pustulosa localizada si está asociada a limitaciones funcionales y/o psicológicas* 6. Psoriasis que afecta a zonas expuestas (p. ej., la cara), palmas de las manos, plantas de los pies, genitales, cuero cabelludo, uñas y en placas persistentes, cuanto tiene una repercusión funcional y/o psicológica en el paciente 7. Psoriasis asociada a artritis psoriásica <p>Para definir la gravedad de la psoriasis en la práctica clínica dermatológica se utiliza normalmente el porcentaje de superficie corporal afectada (BSA) (considerando la palma de la mano como un 1% de dicha superficie) o el Psoriasis Area and Severity Index (PASI). Otras medidas que se han empleado como parámetros de gravedad de la psoriasis y para evaluar la eficacia de las intervenciones terapéuticas son el Physician's Global Assessment (PGA) y parámetros de calidad de vida, como el Dermatology Life Quality Index (DLQI). Existe una buena correlación entre el PASI y el PGA, pero el primero está mejor validado y es el parámetro de elección para determinar la respuesta en los ensayos clínicos.</p>

Carga de la enfermedad* 1	El número medio de pacientes semanales que visita un dermatólogo en España es de 146,2 (IC 95%86,6–205,8), de los cuales, un 13,9% lo hacen a causa de su psoriasis y alrededor del 6,8% por psoriasis moderada-grave. Según Moreno Ramírez et al. en el original "Realidad terapéutica de la psoriasis moderada-grave en España. Encuesta de opinión", el 59,5% de los dermatólogos encuestados afirmaron visitar a pacientes con psoriasis con una periodicidad trimestral, mientras que un 36,8% lo hacían con una periodicidad superior (mensual o bimensual). Según Grillo E. et al. en el original "Urgencias dermatológicas: análisis descriptivo de 861 pacientes en un hospital terciario", la psoriasis fue una de las afecciones dermatológicas más frecuentes atendidas en el Servicio de Urgencias (16 pacientes de 591 atendidos, lo que supone un 1,9% sobre el total de pacientes asistidos).
---------------------------	---

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

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

La psoriasis es una enfermedad crónica, para la cual aún no existe un tratamiento curativo. Sin embargo, existen diversos tratamientos, capaces de mantener al paciente con psoriasis sin lesiones.

Se recomienda en todos los pacientes conservar una buena higiene de la piel para prevenir infecciones secundarias y evitar frotarse de forma áspera, ya que podría irritar la piel y causar nuevos brotes de la enfermedad.

Existen diferentes tratamientos tópicos y sistémicos indicados para la psoriasis. La elección de uno u otro depende de la gravedad, extensión, perfil beneficio/riesgo y de la respuesta al tratamiento. Habitualmente, la psoriasis leve o de extensión limitada se maneja con tratamiento tópico, mientras que la moderada a severa suele requerir tratamiento sistémico. Por otro lado, los pacientes con tratamiento sistémico generalmente también requieren la *continuación* de algunos tratamientos tópicos para el alivio de síntomas o para minimizar la dosis de fármacos sistémicos.

Se considera respuesta adecuada al tratamiento la reducción del 75% de PASI comparada con PASI inicial (PASI 75) o bien un PASI absoluto < 5, o PGA ≤ 1, o DLQI < 5.

Instrumentos de medida de la intensidad y gravedad de la psoriasis⁵:

El diagnóstico de la psoriasis es fundamentalmente clínico, por visualización de las lesiones, y el diagnóstico diferencial incluye distintas enfermedades como eccema, tiña, liquen plano y lupus eritematoso.

Ante un paciente con psoriasis se debe evaluar la gravedad de la enfermedad, el impacto sobre el bienestar físico, psicológico y social, la existencia de artritis psoriásica y la presencia de comorbilidades.

La EMA recomienda que se deberían utilizar dos variables para valorar la eficacia: una puntuación estandarizada global validada (ej. Evaluación global por el médico-PGA-) y el PASI. Consideran que el PASI solo no es suficiente para evaluar la gravedad de la psoriasis en los valores basales y en el tratamiento.

- BSA, *body surface area* (área de superficie corporal afectada), para evaluar la gravedad de la enfermedad cutánea se utiliza normalmente el porcentaje de superficie corporal afectada, considerando la palma de la mano como un 1% de dicha superficie. Según esto se considera psoriasis leve si afecta a menos del 5% del BSA, moderada entre 5-10%, y grave si afecta a más del 10%.
- PGA *Physician's Global Assessment* (evaluación global del médico), es una escala simple que proporciona una valoración subjetiva de la gravedad de la enfermedad. Se emplea una puntuación comprendida entre 0-5. La psoriasis del paciente se valora como aclaramiento (0), mínima (1), leve (2), moderada (3), grave (4), severa (5), en base a la induración, eritema y descamación. Esta escala tiene como principales limitaciones su

carácter subjetivo, el hecho de que sea poco sensible a los valores intermedios (puesto que el lenguaje tiene una tendencia natural a agrupar 0-1, 2-3, 4-5 y 6), y se han propuesto varias escalas alternativas, con rangos comprendidos entre 5 y 8 puntos.

- DLQI, *Dermatology Life Quality Index* (índice de Calidad de Vida dermatológica). Se trata de una herramienta validada y muy utilizada para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con psoriasis. Es un método simple y sensible para valorar cambios en la calidad de vida durante el tratamiento. Se determina con un cuestionario de 10 ítems, valorados por el paciente desde 0, cuando la psoriasis no afecta nada, a 30, cuando afecta mucho. Una puntuación >10 se correlaciona con afectación importante en la calidad de vida.

A nivel de Atención especializada y en los ensayos clínicos se utilizan otros índices como:

- PASI (Psoriasis Area and Severity Index), Índice de Gravedad y Área afectada de psoriasis, que valora el eritema, la induración y la descamación de las lesiones por separado en diferentes zonas del cuerpo (cabeza y cuello, extremidades superiores, tronco, extremidades inferiores incluyendo glúteos) y las relaciona con el área afectada en cada una de ellas. La puntuación puede variar desde 0 (ausencia de psoriasis) a 72 (grave). La FDA estableció el PASI 75 (porcentaje de pacientes que alcanzan una mejoría superior o igual al 75 % del PASI basal) como parámetro de medida de eficacia en los ensayos clínicos de los nuevos fármacos biológicos. Las tasas de respuesta PASI 50 y PASI 90 corresponden a un 50% y 90% respectivamente de los parámetros definidos. En la actualidad, el PASI 90 (que define el éxito del tratamiento según la European Medicines Agency [EMA]) representa el objetivo terapéutico en las directrices españolas^{4,6,7}. El PASI 75 se ha aceptado como un criterio razonable, menos riguroso, de objetivo terapéutico⁸.

Los criterios de derivación al especialista son: diagnóstico incierto, psoriasis grave o extensa (BSA > 10%), falta de control con tratamiento tópico, psoriasis gutata que requiera fototerapia, enfermedad ungueal con alto impacto funcional o estético y cualquier tipo de psoriasis con gran impacto en la calidad de vida.

Las opciones de tratamiento para la psoriasis tienen como objetivo reducir los síntomas y mejorar la calidad de vida del paciente. Los tratamientos tópicos se ofrecen generalmente como terapia de primera línea, seguido de la fototerapia y/o terapias sistémicas como tratamiento de segunda línea, y las terapias biológicas como los regímenes de tratamiento de tercera línea. La mayoría de los casos de psoriasis se gestionan a nivel de atención primaria, aunque hasta el 60% de los pacientes pueden requerir la derivación a un especialista⁸.

Las opciones actuales de tratamiento para la psoriasis en placas incluyen⁸:

Tópicos (solos o en combinación)

- Emolientes y queratolíticos.
- Corticoesteroides: ej. dipropionato de betametasona
- Análogos de la vitamina D: calcipotriol, calcitriol, tacalcitol (con o sin fototerapia).
- Alquitraneos (con o sin fototerapia).
- Retinoides: tazaroteno.
- Ditranol (con o sin fototerapia).
- Ácido salicílico.
- Pomada de tacrolimus (no autorizado para esta indicación)

En la siguiente figura se muestran las características diferenciales de los tratamientos tópicos, disponible en el Boletín farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha de Flor García et al: Actualización en el tratamiento de la psoriasis. Año 2013.

Tabla 1. Características diferenciales de los tratamientos tópicos.

Tratamiento	Eficacia	Adecuado para inducir remisión	Adecuado como tratamiento de mantenimiento	Aceptación por el paciente
Corticosteroides*	////	///	✓	✓✓
Análogos de vitamina D	///	///	///	✓✓
Tazaroteno	✓✓	✓✓	✓✓	✓✓
Difranol	✓✓	✓✓	.	.
Brea de hulla	✓	✓	.	.

*potentes o muy potentes, asociados o no con análogos de vitamina D

Adaptado del SIGN guidance⁴.

Fototerapia⁹

Utilización de radiaciones ultravioleta B (UVB) y A (UVA).

No efectivo en las formas pustulosas y eritrodérmica. Precaución: cáncer de piel, melanoma.

Fotoquimioterapia: PUVA (psoralenos + UVA) o luz UVB con alquitrán o antralina.

Tratamientos sistémicos convencionales (para el tratamiento de los pacientes con psoriasis moderada a grave o refractaria)

- Retinoide oral: acitretina (con o sin fototerapia).
- Ciclosporina.
- Metotrexato.

En la siguiente figura se muestran las características de las terapias sistémicas, disponible en el Boletín farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha de Flor García et al: Actualización en el tratamiento de la psoriasis. Año 2013.

Tabla 4. Características de las terapias sistémicas disponibles.

	Posología	Vía	Efectos adversos
Ciclosporina (Sandimmun®)	2,5 mg/kg/día inicial repartidos en 2 tomas diarias e ir aumentando cada 2 semanas si es necesario hasta dosis máx. 5 mg/kg/día	Oral	Nefrotoxicidad hipertensión
Metotrexato (Metotrexato EFG, Metaject®)	Dosis inicial 7,5 mg/sem aumentando en 2,5 mg cada 4-6 sem. Dosis máx. 25 mg/sem.	Oral SC IM	Hepatotoxicidad, tox. hematológica, fibrosis pulmonar. Teratogenia
Acitretina (Neotigason®, Acitretina IFC)	Inicialmente 25-30 mg/día durante 2-4 sem. Dosis de mantenimiento ajustada a la mínima dosis eficaz. Dosis máx. 75 mg/día durante máx. 6 meses	Oral	Alteración de los niveles de transaminasas, colesterol y TG. Teratogenia

Grupo sistémicos con actividad inmunomoduladora:

- Apremilast.

Terapias biológicas (para el tratamiento de los pacientes con psoriasis moderada a severa que son candidatos para terapias sistémicas)

- Secukinumab (inhibidor IL-17A).
- Ixekizumab (inhibidor IL-17A).

Terapias biológicas (para el tratamiento de los pacientes con intolerancia, refractarios o que tienen contraindicado otros tratamientos sistémicos convencionales modificadores de la enfermedad y/o fototerapia)

- Adalimumab (anti-TNF α).
- Etanercept (anti-TNF α).
- Infliximab (anti-TNF α).
- Ustekinumab (inhibidor IL-12/IL-23)

3.3 Características comparadas con otros fármacos indicados¹⁰

En la siguiente tabla se exponen las características de los fármacos indicados, aunque no sean alternativas entre sí.

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares												
Nombre	DMF ¹¹	ACI ¹²	CSP ¹³	MTX ¹⁴	IXE	SEC	ETN	INF	ADA	UST	APR	
Presentación	120 mg, 30 mg comprimidos recubiertos	10 mg, 25 mg cápsulas duras	25 mg, 50 mg, 100 mg cápsulas blandas	2.5 mg comprimidos	80 mg/ml jeringas plumas precargadas	150 mg/ml jeringas, plumas precargadas,	25 mg, 50 mg Jeringas precargadas	Vial 100 mg	40 mg jeringas y plumas precargadas	Vial 45 mg/0.5 mL	10 mg, 20 mg, 30 mg comprimidos recubiertos	
Posología	Es necesario un programa inicial de escalado de dosis como se muestra en el apartado 4.3 del informe	-Dosis inicial: 25 mg o 30 mg durante 2-4 semanas -Dosis siguientes: 25-50 mg tomados durante las 6-8 semanas siguientes	Para inducir la remisión, la dosis inicial recomendada es de 2.5 mg/kg/día dividida en dosis. Si pasado 1 mes no existe mejoría, la dosis diaria puede aumentarse gradualmente, sin exceder los 5 mg/kg/día.	7.5 a 15 mg/semanal	Semana 0: 160 mg Semana 2-12: 80 mg Después 80 mg /4 semanas	300 mg semanas 0, 1, 2, 3 y 4. Después 300 mg cada mes	25 mg 2 veces por semana o 50 mg semanales Puede administrarse 50 mg 2 veces/semana durante las primeras 12 semanas	5 mg/kg semanas 0, 2 y 6 después cada 8 semanas	Semana 0: 80 mg Semana 1: 40 mg Después 40 mg / 2 semanas	Peso < 100 kg: 45 mg Peso > 100 kg: 90 mg Administrar dosis como se muestra en la Tabla 1	30 mg 2 veces al día Es necesario un programa inicial de escalado de dosis como se muestra en la Tabla 1	
Indicación aprobada en FT	Tratamiento de la psoriasis en placas moderada a grave en adultos que precisan de un tratamiento con un medicamento sistémico.	Tratamiento de formas graves y generalizadas de psoriasis refractarias y psoriasis pustulosa palmoplantar	Tratamiento de la psoriasis grave en pacientes que los que la terapia convencional resulta inadecuada o ineficaz	Formas graves de psoriasis discapacitante que no responde adecuadamente a otras formas de terapia como la fototerapia, PUVa, y retinoides y artritis psoriásica grave en adultos.	Tratamiento de placa de moderada a grave en adultos candidatos a terapia sistémica	Tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos candidatos a terapia sistémica	Tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en los adultos que no responden, tienen contraindicada o no toleran otras terapias sistémicas, incluyendo ciclosporina, metotrexato y fototerapia (PUVA; psoraleno más luz ultravioleta A)	Artritis psoriásica activa y progresiva en pacientes adultos cuando la respuesta a la terapia previa con FAMES no ha sido adecuada	Artritis psoriásica activa, solo o en combinación con FAME, en adultos con respuesta inadecuada / intolerancia a FAME			
												Trastornos
Efectos												

adversos	gastrointestinal (diarrea, distensión abdominal, dolor abdominal, náuseas), rubefacción y linfopenia	hipervitaminosis A (sequedad de los labios), inflamación de las membranas mucosas (conjuntivitis, xeroftalmia, epistaxis, rinitis), cefalea, queilitis, prurito, alopecia, exfoliación de la piel. Valores anormales de la función hepática, anomalías lipídicas	renal, temblor, hirsutismo, hipertensión, diarrea, anorexia, náuseas y vómitos	medula ósea y lesión de la mucosa que se manifiestan como estomatitis ulcerosa, leucopenia, náuseas y otros desórdenes gastrointestinales. Malestar, fatiga anormal, escalofríos y fiebre, mareos y reducción de la inmunidad frente a infecciones.	respiratorias altas, nasofaringitis, dolor de cabeza, artralgias, reacción en el sitio de inyección	vías respiratorias superiores, diarrea y síndrome pseudogripal	lugar de inyección, infección respiratoria, urinaria, cutánea, alergia, autoanticuerpos	infeccional. Cefalea, infección respiratoria, herpes, diarrea	lugar de inyección (dolor, enrojecimiento). Cefalea, infección respiratoria/urinaria, herpes, diarrea	respiratoria de vías altas. Celulitis, faringolaringitis, congestión nasal, depresión, mareos, diarrea, cefalea, prurito, exantema, urticaria, autoanticuerpos	nauseas, infección tracto respiratorio superior, bronquitis, dolor espaldado, nasofaringitis, migraña, cefalea, tos, vómitos
Utilización de recursos	Administración oral que permite la toma en domicilio	Permite la auto-administración	Admón IV, por personal especializado en un hospital	Permite la auto-administración	Admón oral que permite la toma en domicilio						
Conveniencia	Administración oral	Administración SC	Perfusión IV (2h) Administración en hospital de día	Administración SC	Administración SC						
Otras características diferenciales	Administración diaria Diana terapéutica: Retinoide Mecanismo de acción desconocido Inmunomodulador Inhibición NF- κ B	Administración diaria Diana terapéutica: Inmunosupresor Inhibidor de la calcineurina	Administración semanal Diana terapéutica: Inmunosupresor Antagonista del ácido fólico	Administración cada mes Diana terapéutica: IL-17A	Administración cada semana Diana terapéutica: TNF α	Administración cada 2 semanas Diana terapéutica: TNF α	Administración cada 12 semanas Diana terapéutica: IL-12/IL-23	Administración diaria. Diana terapéutica: Fosfodiesterasa 4 (PDE 4)			
DMF: dimetilfumarato; ACI: acitretina; CSP: ciclosporina; MTX: metotrexato; IXE: ixekizumab; SEC: secukinumab; ETN: etanercept; INF: infliximab; ADA: adalimumab; UST: ustekinumab; APR: apremilast											

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción¹¹.

El efecto de DMF en el tratamiento de la psoriasis se cree que es mediado principalmente por el efecto antiinflamatorio e inmunomodulador del fumarato de dimetilo y de su metabolito fumarato de monometilo. Se piensa que los efectos son mediados por la interacción con glutatión intracelular reducido que ayuda a regular la alteración de la actividad transcripcional del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- κB).

Se considera que la actividad principal del fumarato de dimetilo y del fumarato de monometilo es inmunomoduladora, dando como resultado un cambio en las células T auxiliares (Th) del fenotipo Th1 y Th17 a un fenotipo Th2. La producción de citoquinas inflamatorias se reduce con la inducción de eventos proapoptóticos, la inhibición de la proliferación de queratinocitos, la reducción de la expresión de moléculas de adhesión y la disminución del infiltrado inflamatorio dentro de las placas psoriásicas.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

AEMPS: Tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos candidatos a tratamientos sistémicos [02/10/2017].

EMA: Tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos candidatos a tratamientos sistémicos [23/06/2017].

FDA: No disponible.

4.3 Posología, forma de preparación y administración¹¹.

Se administra vía oral, enteros, durante o inmediatamente después de las comidas. Para mejorar la tolerabilidad, se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis inicial baja e ir aumentando gradualmente las dosis posteriores:

-En la primera semana, 30 mg una vez al día (001).

-En la segunda semana, 30 mg dos veces al día (101).

-En la tercera semana, 30 mg tres veces al día (111).

-A partir de la cuarta semana, 1 solo comprimido de 120 mg por la noche (001). Esta dosis se incrementa luego a 1 comprimido de 120 mg por semana a diferentes horas del día durante las 5 semanas siguientes, como se muestra en la tabla siguiente (extraída de la ficha técnica de skilarance® de la EMA):

Week	Number of tablets			Total daily dose (mg) of dimethyl fumarate
	Morning	Midday	Evening	
Skilarence 30 mg				
1	0	0	1	30
2	1	0	1	60
3	1	1	1	90
Skilarence 120 mg				
4	0	0	1	120
5	1	0	1	240
6	1	1	1	360
7	1	1	2	480
8	2	1	2	600
9+	2	2	2	720

-La dosis diaria máxima permitida es de 720 mg (3 x 2 comprimidos de 120 mg).

Si no se tolera un aumento de la dosis, puede reducirse temporalmente hasta la última dosis tolerada.

Si se observa el éxito del tratamiento antes de alcanzar la dosis máxima, no es necesario aumentar la dosis. Una vez que se ha logrado una mejora clínicamente relevante de las lesiones cutáneas, se debe considerar la reducción gradual de la dosis diaria a la dosis de mantenimiento requerida por el individuo.

También pueden ser necesarias modificaciones de la dosis si se observan anomalías en los parámetros de laboratorio.

4.4 Utilización en poblaciones especiales¹¹.

Pediatría: No se ha establecido la seguridad y eficacia de dimetilfumarato en pacientes pediátricos menores de 18 años. No hay datos disponibles para pacientes pediátricos.

Mayores de 65 años (edad avanzada): Los ensayos clínicos de dimetilfumarato no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si respondían de forma diferente en comparación con menores de 65 años. Basándose en la farmacología del fumarato de dimetilo, no se espera que se necesite ajustar la dosis en los ancianos.

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave, y su uso está contraindicado en estos pacientes.

Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave, y su uso está contraindicado en estos pacientes.

4.5 Farmacocinética¹¹.

Absorción: Tras la administración oral, dimetilfumarato es indetectable en plasma debido a que es hidrolizado rápidamente por esterasas a su metabolito activo, monometilfumarato. Después de administrar por vía oral un único comprimido de 120 mg de Skilarence en sujetos sanos, monometilfumarato alcanzó concentraciones máximas en plasma de aproximadamente 1325 ng/ml en ayunas y 1311 ng/ml tras ingerir alimentos. La ingesta de Skilarence con alimentos retrasó el t_{máx.} de monometilfumarato de 3,5 a 9,0 horas.

Distribución: La unión de monometilfumarato a proteínas plasmáticas es de alrededor del 50 %.

Biotransformación: La biotransformación de dimetilfumarato no implica a las isoenzimas del citocromo P450. No es sustrato ni inhibidor de la glicoproteína-P y no es inhibidor de los transportadores de entrada y salida más frecuentes.

Eliminación: La exhalación de CO₂ que resulta del metabolismo de monometilfumarato es la vía principal de eliminación; por la orina o las heces solo se excretan pequeñas cantidades de monometilfumarato intacto. La parte de dimetilfumarato que reacciona con el glutatión, formando un aducto del glutatión, se vuelve a metabolizar y da lugar a su ácido mercaptúrico, que se excreta por la orina. La semivida de eliminación terminal aparente de monometilfumarato es de aproximadamente 2 horas.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMA (11/07/2017)¹⁵, en el que se describe el ensayo pivotal fase III (BRIDGE o 1102) para la aprobación del fármaco en la indicación de psoriasis en placas de moderada a grave.

En fecha 29/01/2018, se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed y en clinicaltrials.gov con los siguientes términos *fumarates AND moderate to severe chronic plaque psoriasis*. Se obtuvieron 11 resultados, de los cuales se seleccionó la publicación del ensayo pivotal fase III, BRIDGE^{16,17} (NCT01726933 o estudio 1102) y la comparación directa de ésteres del ácido fumárico vs metotrexato en un ensayo clínico prospectivo multicéntrico¹⁸. El resto de artículos no se seleccionaron por tratarse de revisiones y guías clínicas.

El ensayo fase III, BRIDGE, comparó la eficacia y seguridad de dimetilfumarato versus Fumaderm (un medicamento combinado con dimetilfumarato más 3 sales de monoetilfumarato) y versus placebo, a las 16 semanas en adultos con psoriasis en placas moderada-grave. Después de completar un período inicial de tratamiento de 16 semanas, los pacientes se incluyeron en un período de seguimiento sin tratamiento de 12 meses para evaluar la seguridad, el rebote y la persistencia del efecto.

La combinación de ésteres de ácido fumárico (FAEs), incluyendo dimetilfumarato, está aprobada para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada-grave en Alemania, con un balance beneficio-riesgo positivo para su uso a largo plazo. El dimetilfumarato se considera el principal componente activo de la combinación, ya que las sales de monoetilfumarato por sí solas no han demostrado tener una eficacia clínica significativa. El modo exacto de acción de dimetilfumarato en la psoriasis no se conoce completamente. Dimetilfumarato es un profármaco que se convierte rápidamente después de la ingesta oral en monometilfumarato, que, junto con un aducto de glutatión, es el metabolito más prominente. El tratamiento de la psoriasis moderada a severa con FAEs ha demostrado ser eficaz y seguro a largo plazo. Las pautas europeas para el tratamiento de la psoriasis recomiendan FAEs tanto para la inducción como para el tratamiento a largo plazo. Aunque este tratamiento sigue sin su aprobación en muchos países, se conoce el uso de FAEs en varias partes de Europa, especialmente en pacientes que fracasan o no toleran las terapias sistémicas clásicas¹⁶.

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Tabla nº 1. Variables empleadas en el ensayo clínico BRIDGE o estudio 1102 (NCT01726933) ¹⁵⁻¹⁶			
EFICACIA	Enunciado (1)	Descripción (2)	Variable intermedia o final (3)
Co-Variable principal	PASI 75	Porcentaje de pacientes que lograron una mejora de al menos un 75% en el índice de severidad y área de psoriasis (PASI) a la semana 16 respecto al valor basal.	Variable final
Co-Variable principal	PGA0-1	Porcentaje de pacientes que lograron un aclaramiento completo o prácticamente completo en la evaluación global del médico (PGA): valores 0-1, a la semana 16.	Variable final
Variable secundaria	PASI 90	Porcentaje de pacientes que lograron una mejora de al menos un 90% en el PASI a la semana 16 respecto al valor basal.	Variable final
Variable secundaria	PASI 50	Porcentaje de pacientes que lograron una mejora de al menos un 50% en el PASI a la semana 16 respecto al valor basal.	Variable final
Variable secundaria	BSA	Media del cambio del Área de superficie corporal afectada (BSA) a la semana 16 con respecto al nivel basal	Variable final
Variable secundaria	DLQI	Índice de Calidad de vida a la semana 16 y a los 2 meses sin tratamiento en el periodo de seguimiento (F1).	Variable final
Variable secundaria	Tiempo de recaída	Recaída: reducción de la mejoría máxima $\geq 50\%$ en base a PASI). Se realizaron dos análisis de tiempo de recaída: a) recaída ocurriendo en cualquier momento durante la duración del estudio (en tratamiento mas de 12 meses de tratamiento [en este informe inicial solo están disponibles los datos hasta F1])	Variable final

		b) recaída que ocurre dentro de los 2 meses posteriores a la última toma de medicamentos del estudio.	
Variable secundaria	Tasa de remisión	Puntuación de blanqueado en el PGA a la semana 16	Variable final
Variable secundaria	Efecto de Rebote	Rebote: empeoramiento de ≥ 125 % del valor basal en la puntuación de PASI después de 2 meses sin tratamiento (F1)	Variable final
SEGURIDAD	Enunciado (1)	Descripción (2)	Variable intermedia o final (3)
Variable principal	TEAEs	Porcentaje de pacientes con eventos adversos comunes con el tratamiento	Variable final
Variable secundaria	TEAEs graves	Porcentaje de pacientes con eventos adversos graves	Variable final
<ul style="list-style-type: none"> • PASI: Psoriasis Area and Severity Index. El PASI evalúa la gravedad de la psoriasis en una escala que va de 0 (ausencia de psoriasis) a 72 (grave), valora el eritema, la induración y la descamación de las lesiones por separado en diferentes zonas del cuerpo (cabeza y cuello, extremidades superiores, tronco, extremidades inferiores incluyendo glúteos) y las relaciona con el área afectada en cada una de ellas. • PGA: Physician's Global Assessment (evaluación global del médico). La PGA es una escala de 5 categorías: blanqueamiento completo total (0), blanqueamiento prácticamente completo (1), leve (2), moderado (3), grave (4) y muy grave (5), que indica la evaluación global del médico sobre la intensidad de la psoriasis en función de la induración, el eritema y la descamación. Se definió como éxito terapéutico, remisión total, o remisión casi total, la ausencia de signos de psoriasis o bien una coloración normal o rosada de las lesiones cutáneas, ausencia de induración de la placa y ninguna o una mínima descamación focal. • BSA: body surface area (área de superficie corporal afectada), para evaluar la gravedad de la enfermedad cutánea se utiliza normalmente el porcentaje de superficie corporal afectada, considerando la palma de la mano como un 1% de dicha superficie. Según esto se considera psoriasis leve si afecta a menos del 5% del BSA, moderada entre 5-10%, y grave si afecta a más del 10%. • DLQI: Dermatology Life Quality Index (índice de calidad de vida en dermatología). El DLQI consiste en un cuestionario de 10 ítems que determina si la psoriasis afecta a la calidad de vida descrita por el paciente, con unas puntuaciones que van de 0 (en absoluto) a 30 (muchísimo). 			

Tabla nº 2.

Variables empleadas en el ensayo clínico de Fallah et al de Fumarato vs. Metotrexato¹⁸

EFICACIA	Enunciado (1)	Descripción (2)	Variable intermedia o final (3)
Variable principal	Cambio medio en el PASI con respecto al basal	Cambio en la media de la puntuación PASI respecto a la basal, tras 12 semanas de tratamiento.	Variable final
Variable secundaria	PASI 75	Porcentaje de pacientes que lograron una mejora de al menos un 75% en el índice de severidad y área de psoriasis (PASI) a la semana 12 y 20 respecto al valor basal. Definida en el estudio como Remisión Parcial .	Variable final
Variable secundaria	PASI 90	Porcentaje de pacientes que lograron una mejora de al menos un 90% en el índice de severidad y área de psoriasis (PASI) a la semana 12 y 20 respecto al valor basal. Definida en el estudio como Remisión Completa .	Variable final
Variable secundaria	PASI 50	Porcentaje de pacientes que lograron una mejora de al menos un 50% en el índice de severidad y área de psoriasis (PASI) a la semana 12 y 20 respecto al valor basal.	Variable final
SEGURIDAD	Enunciado (1)	Descripción (2)	Variable intermedia o final (3)
Variable principal	TEAEs	Porcentaje de pacientes con eventos adversos comunes con el tratamiento	Variable final
<ul style="list-style-type: none"> • PASI: Psoriasis Area and Severity Index. El PASI evalúa la gravedad de la psoriasis en una escala que va de 0 (ausencia de psoriasis) a 72 (grave), valora el eritema, la induración y la descamación de las lesiones por separado en diferentes zonas del cuerpo (cabeza y cuello, extremidades superiores, tronco, extremidades inferiores incluyendo glúteos) y las relaciona con el área afectada en cada una de ellas. 			

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 2.1. Mrowietz et al. Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, Fumaderm®- and placebo-controlled trial (BRIDGE)*. Br J Dermatol 2017; 176:615-623¹⁶.

-Objetivos primarios: Demostrar la superioridad de Skilarence versus placebo en términos de PASI75 y PGA a la semana 16 de tratamiento. Demostrar la no inferioridad de Skilarence versus Fumaderm en términos de PASI75 a la semana 16 (no se incluyen en el informe de evaluación los datos del análisis de no inferioridad).

-Nº de pacientes: 704 pacientes aleatorizados (280, 286 y 138 pacientes en los grupos de dimetilfumarato, Fumaderm y placebo, respectivamente); 699 recibieron al menos una dosis de la medicación del ensayo y se incluyeron en el análisis de seguridad, y 671 pacientes en el análisis completo del estudio (267, 273 y 131 pacientes en el grupo de dimetilfumarato, Fumaderm y placebo, respectivamente).

-Diseño: Estudio fase III, multicéntrico, doble ciego, de 3 brazos (Skilarence vs, comparador activo vs. Placebo), aleatorización 2:2:1, grupos paralelos, doble-dummy hasta la semana 3 para los comprimidos de 30 mg. Diseño adaptativo con un análisis provisional planificado. Después de 16 semanas de tratamiento (eficacia a corto plazo), se incluyeron 12 meses sin tratamiento para hacer el seguimiento. En caso de recaída y necesidad de un nuevo tratamiento sistémico, se realizará una visita de seguimiento final antes del inicio de la terapia. El análisis del tiempo hasta la recaída y tiempo de rebote se realizó según las estimaciones de Kaplan-Meier. Durante el periodo de tratamiento (16 semanas), los pacientes acudieron a visita al centro de estudio al inicio (día 1, visita 1) y en las semanas 1 (visita 2), 3 (visita 3), 5 (visita 4), 8 (visita 5), 12 (visita 6) y 16 (visita 7). Tras la visita 16 el tratamiento se paró y los pacientes estuvieron en seguimiento durante otros 12 meses. En ese tiempo hubo tres visitas adicionales, a los 2, 6 y 12 meses (visitas F1, F2 y F3).

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Los pacientes recibieron dimetilfumarato (dosificación según ficha técnica. Se describe en el apartado 4.3), Fumaderm (mismo esquema de dosificación con respecto a dimetilfumarato) o placebo durante 16 semanas. El esquema de dosificación diaria con respecto a dimetilfumarato fue idéntico para el medicamento en evaluación y el control activo:

Semana 1: 30 mg
Semana 2: 60 mg
Semana 3: 90 mg
Semana 4: 120 mg
Semana 5: 240 mg
Semana 6: 360 mg
Semana 7: 480 mg
Semana 8: 600 mg
Semana 9-16: 720 mg

El tratamiento de los pacientes se inició con comprimidos de 30 mg/día de dimetilfumarato o de placebo y la dosis se aumentó hasta un máximo de 720 mg/día en ambos grupos de tratamiento, tal como se describe en el apartado 4.3 del informe. Si el tratamiento tenía éxito (PGA blanqueada o casi blanqueada) antes de que se alcanzara la dosis máxima de 720 mg/día de dimetilfumarato, no se precisaba aumentar más la dosis, que se iba reduciendo paulatinamente hasta la dosis de mantenimiento individual. En caso de intolerancia individual a la dosis aumentada durante las semanas 4 a 16, se volvía a administrar al paciente la última dosis tolerada desde el comienzo de la semana 4 y se mantenía hasta el final del periodo de tratamiento (semana 16). Los pacientes recibieron tratamiento hasta la semana 16 y se programaron visitas de seguimiento hasta los 12 meses posteriores a la finalización del tratamiento.

-Criterios de inclusión:

- Adultos ≥ 18 años, diagnóstico de psoriasis en placas crónica moderada-grave al menos 12 meses antes de la selección de los pacientes, no diagnóstico de psoriasis gutata, eritrodérmica o pustular.
- Severidad de la psoriasis, definida de moderada-grave con los siguientes criterios (PASI > 10, BSA > 10%, PGA ≥ 3 moderado a severo)
- Tratamiento previo con fármacos sistémicos para la psoriasis suspendidos por eventos adversos o efecto insuficiente, o sin tratamiento sistémico previo, pero identificados como candidatos a ellos.
- Con un registro de al menos 12 meses de otros tratamientos por vía tópica y sistémica previos, si los hubiera.
- El uso de tratamientos sistémicos tópicos y/o adicionales no se permitió durante la prueba.
- No tratados con terapia sistémica que incluya medicamentos que puedan haber interferido con los productos en investigación tomados dentro del periodo de lavado definido.

-Criterios de exclusión: pacientes con problemas gastrointestinales significativos (ulceras, diarreas, etc.), enfermedad infecciosa activa, VIH u otra inmunosupresión, anomalía hematológica, enfermedad hepática o renal severa, embarazo o lactancia.

-Pérdidas: Se describe de forma detallada en el artículo y en el informe EPAR.

-Tipo de análisis: El análisis primario de eficacia se llevó a cabo en la población que había recibido al menos una dosis de medicación y que disponía de al menos una medición basal (semana 0) de PASI y PGA (full analysis set, FAS) y en los pacientes en los que además no se habían producido desviaciones relevantes del protocolo (per protocol set, PPS).

El análisis de seguridad se llevó a cabo en la población aleatorizada y que había recibido al menos una dosis de medicación.

La evaluación se realiza después de 16 semanas de tratamiento en comparación con el valor basal.

Todos los análisis estadísticos se basaron en el conjunto de análisis completo (FAS) y en el conjunto PP. Según el artículo de Mrowietz et al. como los resultados de ambos análisis fueron consistentes, los datos en el artículo se presentan solo para el FAS, sin embargo, disponemos de los datos de ambos análisis en el informe EPAR de Skilarence.

-Cálculo de tamaño muestral: El cálculo del tamaño de muestra se basó en las tasas de respuesta PASI 75 del 50% y 10% para dimetilfumarato y placebo, respectivamente, y tasas de respuesta de PGA "aclaramiento completo/"casi completo" de 40% para

dimetilfumarato y 10% para placebo. Se definió un valor alfa de 0.05 y se incluyó una tasa de abandono del 15% en los cálculos. Un total de 690 pacientes (276 grupo activo y 138 en el grupo placebo) proporcionaron una potencia > 99% para las dos pruebas de superioridad de dimetilfumarato frente a placebo, y 90% para la prueba de no inferioridad de dimetilfumarato vs. Fumaderm. El margen de no inferioridad para la comparación de Dimetilfumarato vs Fumaderm fue de -15%.

Los datos de cada variable de eficacia del brazo de FAEs no se han incluido porque este fármaco no está disponible en la mayoría de los países europeos, incluido España. Pero, de forma general, los resultados de todas las variables de eficacia medidas en el estudio muestran la no inferioridad de Dimetilfumarato frente a FAEs

Resultados población FAS

Variable evaluada en el estudio	Dimetilfumarato N (267)	Placebo N (131)	Fumaderm® N (273)	Significació n (p) DMF vs Placebo	RAR (IC99,24%)	NNT (IC95%)
Resultado principal % pacientes que alcanzan PASI 75 a la semana 16	100 (37.5%)	20 (15.3%)	110 (40,3%)	<0.0001	22.2% (10.7-33.7)	5 (3.3-7.3)
Resultado principal % pacientes con PGA "aclaramiento completo" o "prácticamente completo" a la semana 16	88 (33.0%)	17 (13.0%)	102 (37,4%)	<0.0001	20.0% (9.0-31.0)	5 (3.6-8.4)

Resultados población PPS

Variable evaluada en el estudio	Dimetilfumarato N (246)	Placebo N (127)	Fumaderm® N (253)	Significació n (p) DMF vs Placebo	RAR (IC99,24%)	NNT (IC95%)
Resultado principal % pacientes que alcanzan PASI 75 a la semana 16	93 (37.8%)	19 (15.0%)	108 (42,7%)	<0.0001	22.8% (11.0-34.7)	4 (3.2-7.1)
Resultado principal % pacientes con PGA "aclaramiento completo" o "prácticamente completo" a la semana 16	80 (32.5%)	16 (12.6%)	100 (39,5%)	<0.0001	19.9% (8.7-31.1)	5 (3.6-8.6)

Resultados población FAS*

Variable evaluada en el estudio	Dimetilfumarato N (267)	Placebo N (131)	Fumaderm® N (273)	Significació n (p) DMF vs Placebo	RAR (IC95%)	NNT (IC95%)
Resultados secundarios de interés % pacientes que alcanzan PASI 50 a la semana 16	143 (53.6%)	38 (29%)	168 (61,9%)	<0.001	24.6% (14.7-34.4)	4 (2.9-6.7)
% pacientes que alcanzan PASI 90 a la semana 16	49 (18.4%)	6 (4.6%)	60 (22,3%)	<0.001	13.8% (7.9-19.6)	7 (5.1-12.6)

Resultados población PPS

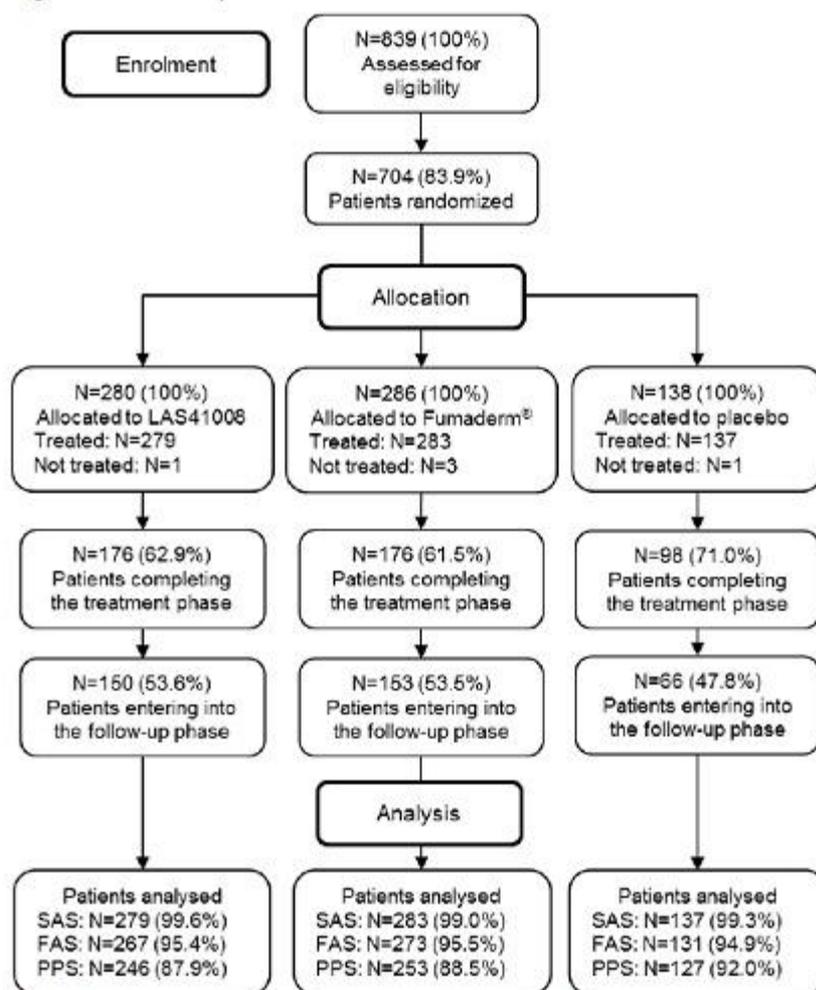
Variable evaluada en el estudio	Dimetilfumarato N (246)	Placebo N (127)	Fumaderm® N (253)	Significació n (p) DMF vs Placebo	RAR (IC95%)	NNT (IC95%)
Resultados secundarios de interés % pacientes que alcanzan PASI 50 a la semana 16	132 (53.7%)	37 (29.1%)	ND	ND		
% pacientes que alcanzan PASI 90 a la semana 16	45 (18.3%)	6 (4.7%)	ND	ND		

Resultados población FAS

Variable evaluada en el estudio	Dimetilfumarato N (267)	Placebo N (131)	Fumaderm® N (273)	Significació n (p) DMF vs Placebo	Diferencia media (IC95%)	NNT (IC95%)
Resultados secundarios de interés						

Media del cambio de BSA desde el nivel basal a la semana 16	-13.2 N (190)	-4.9 N (112)	-11,3	<0.001*	-8.3 (-8.96-, -4.82)	
Resultados población FAS						
Variable evaluada en el estudio	Dimetilfumarato N (267)	Placebo N (131)	Fumaderm® N (273)	Significació n (p) DMF vs Placebo	Diferencia media** (IC95%)	NNT (IC95%)
Resultados secundarios de interés						
DLQI basal, media (SD)	N (266) 11.3 (6.26)	N (131) 10.9 (6.49)	N (270) 12 (7,04)			
DLQI a la semana 16 con respecto al basal, media (SD)	N (253) 5.4 (6.1)	N (118) 8.5 (6.9)	N (258) 6 (7,17)	<0.0001	-3.23 (-4.69, -1.78)	
DLQI F1 (a los 2 meses sin tratamiento), media (SD)	N (139) 4.8 (5.57)	N (60) 7.8 (5.98)	N (142) 5,4 (6,12)	0.0016	-3.02 (-4.89, -1.16)	
Resultados población FAS***						
Tasa de remisión a la semana 16	6.4	0.8	7,7	0.019	5.6 (ND)	
Tasa de remisión a los 2 meses sin tratamiento (F1)	6.0	0	7	0.005	6.0 (ND)	
Resultados población PPS						
Variable evaluada en el estudio	Dimetilfumarato N (246)	Placebo N (127)	Fumaderm® N (253)	Significació n (p) DMF vs Placebo	RAR (IC99,24%)	NNT (IC95%)
Resultados secundarios de interés						
Tasa de remisión a la semana 16	6.5	0.8	8,3	0.02	5.7 (ND)	
Resultados población FAS						
Variable evaluada en el estudio	Dimetilfumarato N (267)	Placebo N (131)	Fumaderm® N (273)	Significació n (p) DMF vs Placebo		
Resultados secundarios de interés						
Efecto de Rebote a los 2 meses sin tratamiento	1.1%	9.3%	2,2%			
-ND: no disponible. No disponemos de la significación estadística en el informe EPAR de Skilarence ni en el artículo de Mrowietz et al. No disponemos de los IC95% en la tasa de remisión. -SD: desviación estándar. *Datos disponibles en el artículo de Mrowietz et al ¹⁶ . No disponibles en el informe EPAR de Skilarence. **Media calculada por el método de los mínimos cuadrados. ***Datos disponibles en el informe EPAR ¹⁵ de Skilarence.						

En la siguiente figura se muestra el diseño del estudio pivotal 1102 disponible en el informe EPAR de dimetilfumarato de la EMA¹⁵.

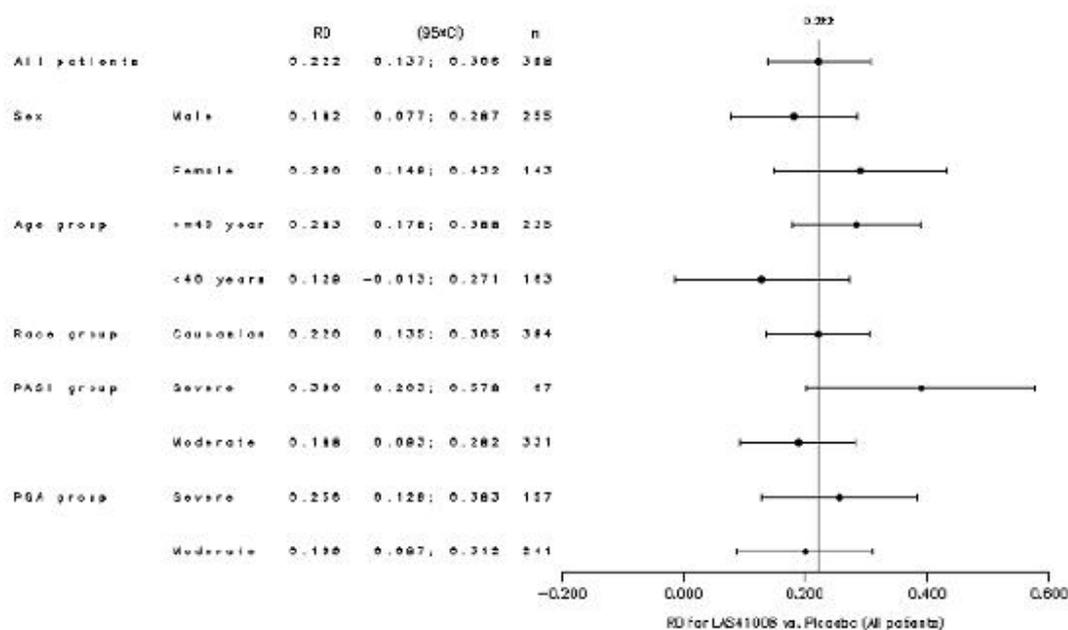


SAS: Safety analysis set; FAS: Full analysis set; PPS: Per protocol analysis
 Note: The percentage in the second row is based on the enrolled patients; subsequent percentages are based on the randomized patients per each treatment group, respectively.

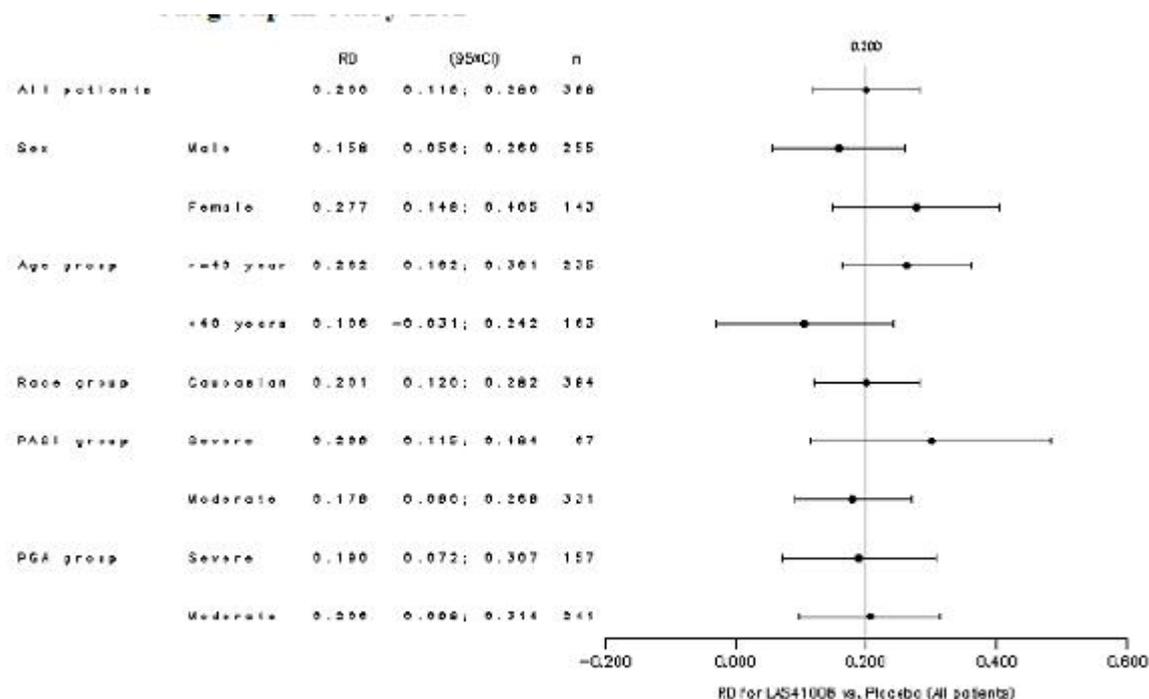
Los pacientes podían haber recibido terapia sistémica previa o podían ser pacientes naive, candidatos a recibir tratamiento sistémico (convencional o biológico).

Se realizaron análisis de subgrupos de TEAE para identificar datos de la seguridad asociada con la edad (<40 años frente a > 40 a <65 años y ≥ 65 años), raza (caucásica vs. no caucásico) y se evaluó la gravedad de la enfermedad al inicio del estudio por PASI (moderado vs. severo [PASI > 10]) y PGA (moderado [puntuación de 3] vs. severo [puntuación 5]). No se identificaron nuevas preocupaciones de seguridad en ninguno de los análisis de subgrupos¹⁵.

Se realizaron análisis de subgrupos (edad, sexo, raza y gravedad de la enfermedad PASI y PGA) para las dos variables finales co-primarias (PASI75 y PGA) que se muestran en las siguientes figuras extraídas del informe EPAR de Skilarence¹⁵, aunque este análisis no aparece pre-especificado en el diseño del estudio:



CI=confidence interval; n=number of patients; PASI=Psoriasis Area and Severity Index; PGA=Physicians' Global Assessment; RD=risk difference



CI=confidence interval; n=number of patients; PASI=Psoriasis Area and Severity Index; PGA=Physicians' Global Assessment; RD=risk difference

Las características demográficas y basales estaban bien compensadas entre los grupos de tratamiento. De los 699 pacientes, la mayoría eran de raza blanca (99 %), hombres (65 %) y con una edad media de 44 años. La mayoría de los pacientes (91 %) eran menores de 65 años. La mayor parte de los pacientes presentaba psoriasis moderada según las puntuaciones del Índice de actividad e intensidad de la psoriasis (PASI) y la Evaluación global efectuada por el médico (PGA) al principio del estudio; la puntuación media del PASI al principio del estudio era de 16,35, mientras que la puntuación del 60 % de los pacientes era moderada según la PGA. La mayoría de

los pacientes afirmó que el efecto que la psoriasis tenía en su vida era “muy grande” o “extremadamente grande”, según el Índice de calidad de vida en dermatología (DLQI), con una puntuación media de 11.5.

En la siguiente figura se muestran las características basales y demográficas del estudio pivotal 1102 disponible en el artículo de Mrowietz et al¹⁶.

Table 2 Demographic and baseline patient characteristics (treated population)

	LAS41008 (n = 279)	Fumaderm [®] (n = 283)	Placebo (n = 137)
Male, n (%)	174 (62.4)	185 (65.4)	93 (67.9)
Age (years)			
Mean ± SD	44.0 ± 15.2	45.0 ± 13.8	44.0 ± 14.3
Range	18–80	18–87	18–78
Race, n (%)			
White	275 (98.6)	280 (98.9)	137 (100.0)
Black/African American	1 (0.4)	0	0
Asian	1 (0.4)	3 (1.1)	0
Other	2 (0.7)	0	0
PASI total score, mean ± SD	16.3 ± 5.7	16.4 ± 6.79	16.2 ± 4.9
PGA group, n (%) ^a			
Moderate	162 (60.7)	164 (60.1)	79 (60.3)
Moderate to severe	93 (34.8)	94 (34.4)	49 (37.4)
Severe	12 (4.5)	15 (5.5)	3 (2.3)
Body surface area (%), mean ± SD	21.9 ± 11.6	21.3 ± 12.5	21.9 ± 12.3
Prior conventional systemic therapy, n (%)			
Methotrexate	20 (7.2)	39 (13.8)	14 (10.2)
Ciclosporin	12 (4.3)	8 (2.8)	8 (5.8)
Fumaderm [®]	9 (3.2)	11 (3.9)	4 (2.9)
Acitretin	8 (2.9)	15 (5.3)	9 (6.6)
Apremilast	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Prior biological therapy, n (%)			
Interleukin inhibitors ^b	7 (2.5)	4 (1.4)	3 (2.2)
TNF-α inhibitors ^c	1 (0.4)	6 (2.1)	0
Prior non-drug therapy including phototherapy, n %	75 (26.9)	86 (30.4)	43 (31.4)

PASI, Psoriasis Area and Severity Index; PGA, Physician's Global Assessment; TNF, tumour necrosis factor. ^aThe PGA scale was defined as follows: 0, clear; 1, almost clear; 2, mild; 3, moderate; 4, moderate to severe; 5, severe. ^bIncluding secukinumab, ustekinumab and brodalumab. ^cIncluding adalimumab and etanercept.

Tabla 2.2. Fallah Arani S, Neumann H, Hop WC, Thio HB. Fumarates vs. methotrexate in moderate to severe chronic plaque psoriasis: a multicentre prospective randomized controlled clinical trial. Br J Dermatol.2011;164(4):855-61¹⁸.

-Objetivos: Comparar la eficacia y los efectos adversos de metotrexato y fumaratos.

-Nº de pacientes: 60 pacientes aleatorizados, 30 en el brazo de Fumarato (dimetilfumarato combinado con sales de monoetilfumaratos) y 30 en el brazo de metotrexato. En total, 26 pacientes en el brazo de fumarato y 25 pacientes en el brazo de metotrexato fueron evaluados para la variable principal de eficacia PASI a la semana 12.

-Diseño: Estudio multicéntrico, prospectivo, abierto, de 2 brazos (Fumarato vs. Metotrexato), aleatorización 1:1.

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Los pacientes recibieron fumaratos o metotrexato durante 16 semanas. La aleatorización no pudo ser ciega porque el esquema de dosificación era diferente para ambos grupos. El metotrexato se administra de forma semanal y los fumaratos de forma diaria. Los pacientes con psoriasis moderada-severa fueron reclutados entre octubre de 2006 y febrero de 2009.

Los pacientes recibieron tratamiento durante 16 semanas y estuvieron en seguimiento 4 semanas desde la finalización del tratamiento.

En el grupo de fumaratos los pacientes recibieron 30 y 120 mg de fumarato por vía oral de acuerdo con un régimen de dosificación estándar progresivo. Después de la semana 9, la terapia se continuó con la dosis máxima de 720 mg de fumarato. Utilizaron fumaratos que consistían en dimetilfumarato y sales de monoetilfumarato (Magistrale Bereider Oud-Beijerland, Oud-Beijerland, Países Bajos). El grupo de metotrexato comenzó con una dosis inicial de 5 mg por semana con controles de laboratorio después de 3 días y 1 semana. Posteriormente, se aumentó la dosis gradualmente hasta 15 mg por semana por vía oral de acuerdo con el esquema de Weinstein (15 mg semanales en tres dosis iguales de 5 mg cada 12 horas). La dosis se redujo gradualmente a 12,5 mg a la semana 13, a 10 mg a la semana 14, a 5 mg a la semana 15 y a 2,5 mg a la semana 16. Después de 16 semanas, se suspendió el tratamiento.

Durante el tratamiento y el período de seguimiento, no se permitió la terapia anti-psoriásica concomitante, con la excepción de los emolientes. Los medicamentos que se sabe que interfieren con la psoriasis o con los tratamientos sistémicos (o con ambos) no estuvieron permitidos.

-Criterios de inclusión: adultos ≥18 años, diagnóstico de psoriasis en placas crónica moderada-grave con un valor PASI de al menos 10 puntos.

-Criterios de exclusión: pacientes con otras formas clínicas de psoriasis como guttata o psoriasis pustular; pacientes que necesitan medicación que pueden interferir con la psoriasis; toxicidad a fumaratos o metotrexato; infecciones agudas que

requieren terapia antimicrobiana; pacientes con hepatitis B, C, virus de la inmunodeficiencia humana, embarazo y lactancia; pacientes que deseaban concebir niños dentro de los 3 meses posteriores al cese de la terapia y aquellos que no cumplían con la anticoncepción; enfermedades cardiovasculares, pulmonares, cerebrales, neurológicas, renales y hematológicas relevantes; diabetes mellitus (insulinodependiente); pacientes con alto riesgo de trastornos de la función hepática y abuso de drogas o alcohol.

-Pérdidas: Se describe de forma detallada en el artículo. Seis pacientes (tres en el metotrexato y tres en el grupo de fumarato) fueron subsecuentemente excluidos porque cinco no eran elegibles y uno retiró el consentimiento. Dos pacientes en el grupo de metotrexato y uno en el grupo de fumarato abandonaron durante las 12 semanas de tratamiento debido a la no aparición en la clínica ambulatoria (un paciente dejó de visitar la clínica ambulatoria en la semana 4 y dos pacientes en la semana 6).

-Tipo de análisis: El análisis de eficacia se llevó a cabo en la población por intención de tratar (ITT).

-Cálculo de tamaño muestral: Al diseñar este ensayo, calculamos que se necesitaron 25 pacientes en cada grupo para tener una potencia del 90% para detectar una diferencia de 5 puntos en el PASI medio después de 12 semanas de tratamiento, suponiendo una SD de 5.3. 60 pacientes fueron asignados al azar (30 pacientes en cada grupo) para permitir abandonos eventuales. El análisis fue por intención de tratar y los valores p de 0.05 se consideraron como significancia estadística.

Resultados población ITT					
Variable evaluada en el estudio	Fumaratos N (26)	Metotrexato N (25)	Significació n (p)	Diferencia absoluta (IC95%)	NNT (IC95%)
Resultado principal Cambio en la media de la puntuación PASI a la semana 12 respecto a la basal, media \pm SD	10.5 \pm 6.7	14.5 \pm 3.0	0.417	1.4 (-2,0 a 4,7)	-
Puntuación PASI Basal	14.5 \pm 3.0	18.1 \pm 7.0	-	-	-
Resultados población ITT					
Variable evaluada en el estudio	Fumaratos N (26)	Metotrexato N (25)	Significació n (p)	RAR (IC95%)	NNT (IC95%)
Resultados secundarios de interés					
% pacientes que alcanzan PASI 75 a la semana 12 (Remisión parcial)	5 (19%)	6 (24%)	0.941	5% (-18 a 28)	20 (3.6-(-5.7))
% pacientes que alcanzan PASI 50 a la semana 12	11 (42%)	15 (60%)	0.325	18% (-9 a 45)	6 (2.2-(-11.1))
% pacientes que alcanzan PASI 90 a la semana 12 (Remisión completa)	1 (4%)	2 (8%)	0.610	4% (-9 a 17)	25 (5.8-(-11.1))
Variable evaluada en el estudio	Fumaratos N (18)	Metotrexato N (19)	Significació n (p)	RAR (IC95%)	NNT (IC95%)
% pacientes que alcanzan PASI 75 a la semana 20	7 (39%)	6 (32%)	0.642	7% (-23.8 a 37.8)	14 (2.6-(-4.2))
% pacientes que alcanzan PASI 50 a la semana 20	13 (72%)	10 (53%)	0.374	19% (-11.5 a 49.5)	5 (2.0-(-8.6))
% pacientes que alcanzan PASI 90 a la semana 20	1 (6%)	2 (11%)	1.00	-5% (-22.8 a 12.8)	-20 (7.8-(-4.4))

-SD: desviación estándar.

En la siguiente figura se muestran las características basales y demográficas del ensayo que compara metotrexato y fumaratos, disponible en el artículo de Fallah Arani et al¹⁸.

Table 1 Demographic and clinical characteristics of included patients

Characteristic	Methotrexate (n = 27)	Fumarates (n = 27)
Age (years), mean ± SD	41 ± 14	43 ± 16
Sex, n (%)		
Male	16 (59)	20 (74)
Female	11 (41)	7 (26)
Weight (kg), mean ± SD	83 ± 17	87 ± 21
Duration of psoriasis (years), mean ± SD	17 ± 14	16 ± 9
Previous treatment, n (%)	26 (96)	24 (89)
Topical agent ^a	26 (96)	24 (89)
Phototherapy ^b	13 (48)	16 (59)
Conventional systemic agents ^c	16 (59)	17 (63)
Biological agents ^d	2 (7)	2 (7)
Baseline PASI, mean ± SD	14.7 ± 3.0	18.0 ± 6.9

^aPatients had to have discontinued topical therapies (except moisturizers and shampoos) 2 weeks, and conventional systemic therapies and biological agents 4 weeks before randomization.
^bIncludes ultraviolet (UV) B and psoralen plus UVA (PUVA) treatment. ^cIncludes PUVA, fumarates, methotrexate, acitretin and ciclosporin. ^dIncludes etanercept, efalizumab, infliximab and adalimumab. PASI, Psoriasis Area and Severity Index (scale 0–72).

Las características basales y demográficas fueron similares en ambos brazos de tratamiento.

En la siguiente figura se muestra el diseño del estudio que compara metotrexato y fumaratos, disponible en el artículo de Fallah Arani et al¹⁸.

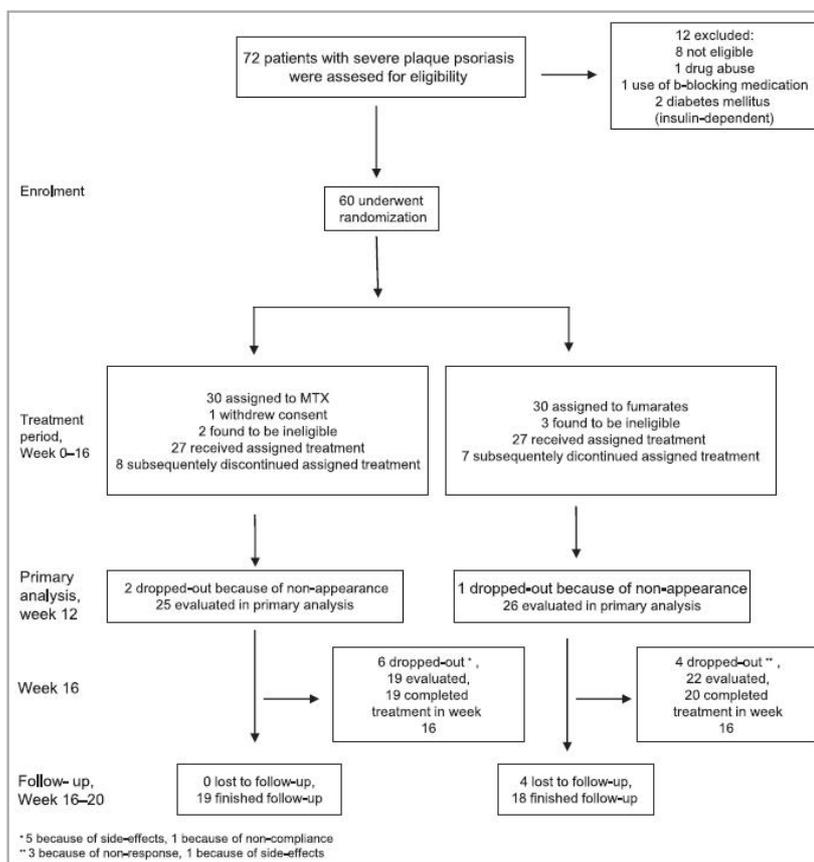


Fig 1. Enrolment, randomization, treatment and follow up to week 20. MTX, methotrexate.

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

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

Ensayo 1102 o BRIDGE

El estudio 1102 o BRIDGE es un ensayo fase III, multicéntrico, doble ciego, de 3 brazos (Skilarence vs. Fumaderm® vs. Placebo), aleatorización en proporción 2:2:1, grupos paralelos, doble-dummy hasta la semana 3 para los comprimidos de 30 mg, en el que se incluyeron pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave diagnosticados al menos 12 meses antes del inicio del estudio. La aleatorización al azar no se estratificó según el centro asignado, además el número de sujetos por centro era bastante pequeño según los datos del EPAR. La tasa de éxito del tratamiento se analizó mediante la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada por centro (información suplementaria del artículo del estudio BRIDGE).

Las características basales de los pacientes fueron similares entre los grupos de tratamiento siendo estos comparables. Una posible limitación a la hora de analizar los resultados sería que incluye pacientes tanto pretratados con terapias sistémicas como naive. La mayoría de pacientes fueron pretratados con sistémicos convencionales (18%, 26,2% y 25,5%, en los brazos de skilarence, Fumaderm y placebo, respectivamente) y solo un bajo porcentaje de pacientes recibieron biológicos (2,9%, 3,5% y 2,2%, respectivamente). El resto de pacientes no habían sido tratados previamente con terapia sistémica (el 26,9%, 30,4% y 31,4%, respectivamente, recibieron fototerapia).

Se realizó un análisis por subgrupos no definido previamente (edad, sexo, raza, gravedad de la enfermedad), en la respuesta PASI 75 y PGA en la semana 16 en pacientes que fueron asignados a dimetilfumarato o placebo. Existen limitaciones con respecto a la falta de datos detallados para permitir una descripción precisa del tamaño del efecto en estos subgrupos.

La duración del ciego fue durante todo el periodo de estudio.

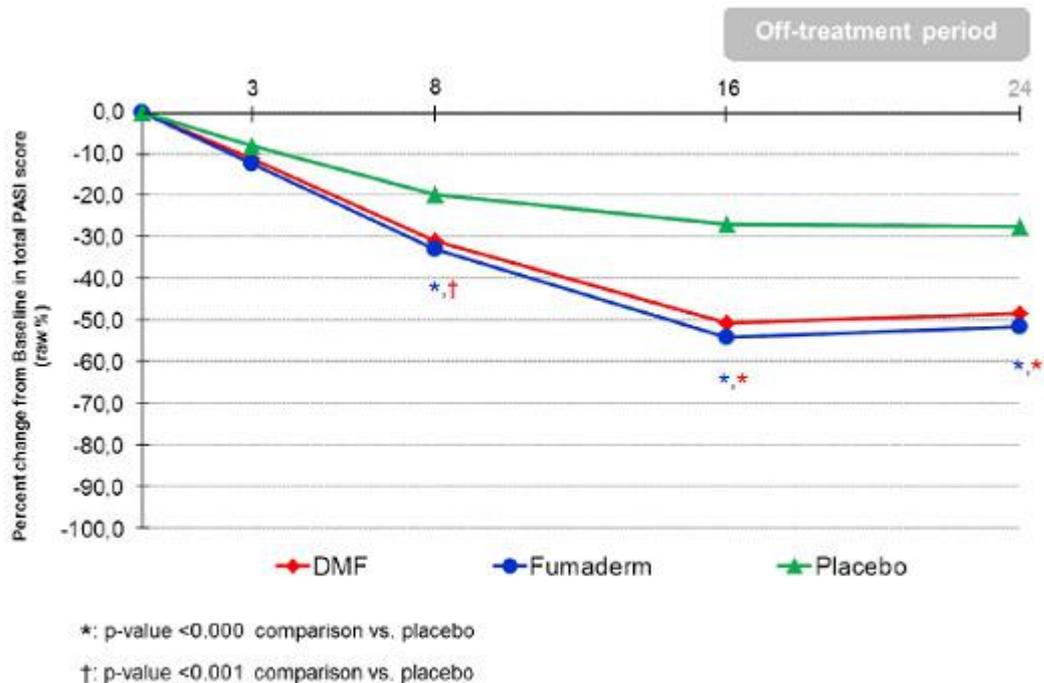
Los resultados del ensayo fueron a las 16 semanas de tratamiento (resultados de eficacia a corto plazo). Después de la visita a las 16 semanas, se detuvo el tratamiento y los pacientes debían ser seguidos otros 12 meses, incluyendo 3 visitas después de 2, 6 y 12 meses (F1, F2 y F3, respectivamente). En caso de recaída y la necesidad de una nueva terapia sistémica durante el período de seguimiento, se realizará una visita de seguimiento final antes del inicio de la terapia.

El análisis primario de las variables principales de eficacia fue realizado por intención de tratar (ITT) y por protocolo (PPS). El análisis de seguridad se realizó en todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio asignado. El estudio es de superioridad de Skilarence versus placebo en términos de PASI75 y PGA a la semana 16 de tratamiento, y de no inferioridad de Skilarence versus Fumaderm en términos de PASI75 a la semana 16 (no se incluyen en el informe de evaluación los datos del análisis de no inferioridad) y con análisis de eficacia por ITT y PPS, todo lo cual es adecuado. Los resultados de ambos análisis fueron consistentes, y aunque los datos en el artículo de Mrowietz et al. se presentan solo para el análisis por ITT, disponemos de los datos de ambos análisis (ITT y PPS) en el informe EPAR de Skilarence.

Además después de completar el período inicial de tratamiento de 16 semanas, los pacientes ingresaron a un período de seguimiento sin tratamiento de 12 meses para evaluar la seguridad, el tiempo hasta la recaída y la persistencia del efecto (tasa de remisión y de éxito). De los 699 pacientes analizados (población FAS), 450 completaron la fase de tratamiento y de éstos, 369 pasaron a la fase de seguimiento. Un total de 110 pacientes (24,4%), fueron los que completaron el año de seguimiento. Entre las principales causas de retirada del periodo de seguimiento destacan la falta de eficacia (más frecuente con Fumaderm que con Skilarence; 32% vs 25%), la retirada del consentimiento y "otras" causas. En el informe EPAR de Skilarence solo están disponibles los datos de seguimiento a los dos meses de finalizar el tratamiento (F1). Los datos sobre la incidencia de recaída y rebote hasta la visita de seguimiento F1, 2 meses después de suspender el tratamiento mostraron que el grupo de DMF tuvo una incidencia similar de recaída (10.1%) o rebote (1.1%) a la del grupo Fumaderm (recaída: 12.5%, rebote: 2.2%) y la incidencia en ambos grupos de tratamiento activo fue mucho menor que la del placebo (recaída: 27.5%,

rebote: 9.3%). Según el EPAR los datos adicionales de seguimiento de hasta un año mostraron una tendencia similar con una eficacia sustancial retenida hasta 12 meses de seguimiento del tratamiento (el tratamiento se suspendió en la semana 16); sin embargo, esto debe interpretarse con precaución ya que solo una pequeña proporción (alrededor del 24%) de los pacientes completaron un año de seguimiento.

En la siguiente figura se muestra el cambio porcentual en la puntuación total de PASI en el estudio 1102, extraída del EPAR:



Patients did not receive study treatment after Week 16.

DMF=dimethyl fumarate gastro-resistant tablets; PASI=Psoriasis Area and Severity Index

El porcentaje de cambio en la puntuación media de PASI respecto a las condiciones basales, en la primera visita de seguimiento a los 2 meses (F1) fue de -48,5, -51,6 y -27,5 y en la última visita (F3) de -40,6, -43,6 y -27,5, con Skilarence, Fumaderm y placebo respectivamente.

El grupo control elegido (placebo) no es el más adecuado cuando existe la posibilidad de comparar frente a tratamiento activo (metotrexato, acitretina y ciclosporina).

En el estudio las variables de eficacia co-principales fueron adecuadas (PASI 75 e PGA 0-1).

Los resultados del ensayo fueron a las 16 semanas de tratamiento (resultados de eficacia a corto plazo). Después de la visita a las 16 semanas, se detuvo el tratamiento y los pacientes debían ser seguidos otros 12 meses, incluyendo 3 visitas después de 2, 6 y 12 meses (F1, F2 y F3, respectivamente). En caso de recaída y la necesidad de una nueva terapia sistémica durante el período de seguimiento, se realizará una visita de seguimiento final antes del inicio de la terapia.

Estudio de Fallah Arani et al. Metotrexato vs Fumaratos

La eficacia y seguridad de los ésteres del ácido fumárico se comparó con metotrexato en un ensayo clínico aleatorizado (1:1) y multicéntrico, prospectivo y abierto, en el que 60 pacientes con psoriasis moderada a grave fueron aleatorizados en proporción 1:1 en ambos brazos de tratamiento.

Las características basales de los pacientes fueron similares entre los grupos de tratamiento siendo estos comparables. El estudio incluyó pacientes tanto naive como previamente tratados con terapia sistémica convencional. El porcentaje de pacientes previamente tratados con fármacos biológicos fue bajo (en ambos grupos un 7%).

La aleatorización no pudo ser ciega porque el esquema de dosificación era diferente para ambos grupos. La aleatorización se realizó a través de una lista generada por un ordenador. El estudio fue abierto, pero solo la enfermera de investigación, que no tuvo contacto con los pacientes antes de la aleatorización, tuvo una idea del cronograma de asignación.

La variable principal del estudio fue el cambio medio de la puntuación PASI a la semana 12 respecto a la basal. Aunque no es la más adecuada también analizan PASI 75 a la semana 12 y 20 que es una variable más sólida, utilizada para evaluar la eficacia en los ensayos de psoriasis. Como el estudio fue abierto, uno de los principales problemas del índice PASI es la dependencia de la subjetividad del médico que puede dar lugar a diferentes valores en un mismo paciente cuando la medición la realizan distintos médicos.

Los resultados de eficacia fueron a las 12 semanas de tratamiento (eficacia a corto plazo). Además se proporcionaron los datos de eficacia a las 20 semanas (los pacientes recibieron tratamiento hasta la semana 16).

El análisis de la variable principal y secundarias de eficacia fue realizado por intención de tratar (ITT).

Aunque el comparador sería adecuado, los ésteres de ácido fumárico no están disponibles en la mayoría de los países europeos, incluido España. Consideramos adecuado en nuestro medio ciclosporina o acitretina, y actualmente dimetilfumarato (aunque en el momento de la realización del estudio no se encontraba autorizado).

El análisis de los datos de seguridad fue limitado, y solo se proporcionan los eventos adversos conocidos más relevantes asociados a metotrexato y fumaratos.

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

5.2.b.2 Tabla 1 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DEL ENSAYO 1102 o BRIDGE.		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	NO	El comparador en el ensayo es placebo y un control activo (fumaderm). Sería adecuado como comparador una de las alternativas sistémicas disponibles para la indicación estudiada (metotrexato sería el comparador adecuado utilizado en la práctica clínica, así como ciclosporina o acitretina). El medicamento Fumaderm (comparador activo), a pesar de ser recomendado en las pautas de tratamiento internacional, no está disponible en la mayoría de los países europeos, incluido España, por ello no se ha considerado la inclusión de los resultados de no inferioridad de dimetilfumarato vs. Fumaderm en el informe.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	Los resultados son estadísticamente significativos a las 16 semanas de tratamiento en las co-variables principales (PASI 75 y PGA), y en las variables secundarias de eficacia (PASI 50, PASI 90) con respecto a placebo (se demuestra la superioridad frente a placebo: objetivo primario del estudio). En la fase de tratamiento el porcentaje de pacientes con respuestas en DLQI (no hay deterioro en la calidad de vida de los sujetos) fue relevante con respecto a placebo. A los dos meses sin tratamiento (periodo de seguimiento) se mantuvo sin deterioro en la calidad de vida.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	Se han empleado como variables principales PASI 75 y PGA a la semana 16 (eficacia a corto plazo), que son variables finales que suelen usarse en la práctica clínica para evaluar la evolución y la gravedad de los pacientes con psoriasis en placa de moderada a grave. La variable utilizada para evaluar la calidad de vida (DLQI) de los pacientes es la utilizada en la práctica clínica.

¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	Criterios habituales en los ensayos clínicos de psoriasis en placa de moderada a grave.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	El estudio incluye tanto pacientes naive a tratamiento sistémico convencional o biológico, como previamente tratados con biológicos o sistémicos convencionales. Se trata de un estudio multicéntrico.
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	SI	Sesgo: No se especifican las dosis de mantenimiento individual de los pacientes incluidos en el ensayo que tuvieron respuesta al tratamiento con dimetilfumarato. Sesgo:

5.2.b.2 Tabla 1

CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DEL ENSAYO Fallah Arani et al. (Metotrexato vs Fumaratos)

	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI/NO	Sí, se considera adecuado Metotrexato como comparador.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI/NO	Se demuestra que no hay diferencias estadísticamente significativas entre metotrexato y FAEs, aunque la muestra es pequeña. Los resultados de la variable secundaria de eficacia PASI 75 a la semana 20, son comparables a los resultados en el estudio BRIDGE de Skilarence a la semana 16. No se disponen de datos de la calidad de vida.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	La variable principal es el cambio en la media de la puntuación PASI respecto a la basal a la semana 12, aunque no es la más adecuada también analizan PASI 75 a la semana 12 y 20 que es una variable más sólida, utilizada para evaluar la eficacia en los ensayos de psoriasis.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	Criterios habituales en los ensayos clínicos de psoriasis en placa de moderada a grave.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	SI	Datos de seguridad escasos. Solo se presentan en la publicación los datos de seguridad relevantes.

C. Relevancia clínica de los resultados

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

Ensayo 1102 o BRIDGE

En el ensayo pivotal de dimetilfumarato se incluyeron pacientes tanto naive a terapias sistémicas convencionales y biológicos, como pacientes previamente tratados con inmunosupresores convencionales y agentes biológicos (aunque un bajo porcentaje).

Las variables principales de respuesta utilizadas para medir la magnitud del efecto son las utilizadas para otros ensayos de fármacos para la psoriasis: PASI 75 y PGA "aclaramiento completo" o "prácticamente completo" en la semana 16, lo que permitiría hacer una comparación indirecta ajustada con otras alternativas disponibles.

El ensayo BRIDGE, que compara dimetilfumarato versus Fumaderm y versus placebo, es un estudio de no inferioridad frente a Fumaderm, que establece para la variable PASI 75 a la semana 16 un valor delta del 15%, y un estudio de superioridad frente a placebo.

En el ensayo al hacer el cálculo muestral, se establece una potencia mayor del 99% para detectar en la tasa de respuesta PASI 75 un 50% para dimetilfumarato y 10% para placebo (diferencia de

40% en PASI), y tasas de respuesta de PGA "aclaramiento completo/"casi completo" del 40% para dimetilfumarato y 10% para placebo (diferencia del 30% en PGA). Los resultados obtenidos en el estudio en las co-variables principales de eficacia (PASI 75 y PGA) en cuanto al RAR (IC 99.24%) entre dimetilfumarato y placebo fueron ($p < 0,0001$):

PASI 75 (población FAS): 22.2% (10.7-33.7)

PGA 0-1 (población FAS): 20.0% (9.0-31.0)

Los resultados fueron estadísticamente significativos y se demuestra la superioridad frente a placebo. Sin embargo, los resultados no se consideran clínicamente relevantes a favor de dimetilfumarato, ya que las tasas de respuesta de ambas variables no alcanzaron el porcentaje establecido para el cálculo del tamaño muestral. Además, el número de pacientes necesarios a tratar (NNT) fue alto para ambas variables, y tampoco se consideró clínicamente relevante.

El resultado obtenido en el estudio en la variable secundaria PASI 90 en la semana 16 (RAR (IC 99,24%)) entre dimetilfumarato con placebo fue ($p < 0,001$): 13.8% (7.9-19.6). Los resultados fueron estadísticamente significativos a favor de dimetilfumarato.

El resultado obtenido en el estudio en la variable secundaria PASI 50 en la semana 16 (RAR (IC 99,24%)) entre dimetilfumarato con placebo fue ($p < 0,001$): 24.6% (14.7-34.4). Los resultados fueron estadísticamente significativos a favor de dimetilfumarato.

Asimismo, demostró no inferioridad frente a Fumaderm en el PASI 75 (37,5% vs 40,3% [IC 99,24% -14; 8,4]), también analizado en la semana 16, al estar el límite inferior del intervalo de confianza dentro del límite inferior pre-especificado en un 15%. Los resultados del estudio de no inferioridad no se incluyeron en el apartado de eficacia, ya que el medicamento Fumaderm incluye dimetilfumarato en su composición y además los FAEs no están comercializados en España ni en la mayoría de países europeos.

En cuanto a la calidad de vida de los pacientes, en el ensayo se evalúa mediante el cuestionario DLQI, una puntuación superior a 10 se correlaciona con afectación importante en la calidad de vida. En el estudio 1102, después de 16 semanas de tratamiento con DMF, se observó una DLQI media significativamente menor en el grupo de DMF (5.4) en comparación con el grupo placebo (8.5) con una diferencia media de -3.23 ($p < 0.0001$) y la diferencia fue clínicamente relevante.

Después de 2 meses sin tratamiento (Periodo F1), se observó una DLQI media que se mantuvo significativamente menor en el grupo de DMF (4.8) en comparación con el grupo placebo (7.8) con una diferencia media de -3.02 ($p < 0.0016$) y la diferencia fue clínicamente relevante.

El comparador usado en los ensayos no fue el adecuado (placebo), ya que, existen alternativas eficaces disponibles en nuestro medio para la psoriasis en placas de moderada a grave.

Estudio de Fallah Arani et al. Metotrexato vs Fumaratos

El 59% y 63% en el grupo de metotrexato y fumaratos, respectivamente, había sido tratado previamente con agentes sistémicos convencionales, porcentaje más alto que en el estudio BRIDGE. El 7% en cada grupo, había recibido previamente un fármaco sistémico biológico (similar a la población del estudio BRIDGE).

La variable principal de eficacia fue el cambio en la media de la puntuación PASI a la semana 12 respecto a la basal, aunque no es la más adecuada también analizan PASI 75 a la semana 12 y 20 que es una variable más sólida, utilizada para evaluar la eficacia en los ensayos pivotaes de otros fármacos para la psoriasis.

Se trata de un estudio prospectivo que evalúa la eficacia y seguridad de metotrexato y fumaratos, donde se demuestra que no hay diferencias significativas en la variable principal de eficacia (cambio en la media de la puntuación PASI a la semana 12, respecto a la basal):

Diferencia absoluta (IC95%): 1.4 (-2,0 a 4,7), p 0.417. Según el cálculo del tamaño muestral, los resultados se consideraron clínicamente relevantes.

En las variables secundarias PASI 90, 75 y 50 a la semana 12 de tratamiento también se demuestra que no hay diferencias significativas entre ambos brazos. Los resultados a la semana 20 en el índice PASI 90, 75 y 50 fueron similares y se demuestra la equivalencia entre ambos tratamientos.

Los resultados en la variable PASI 75 a la semana 20 en el grupo de fumaratos (39%) fueron comparables con los resultados de dimetilfumarato y FAEs, respectivamente, a la semana 16 (37.8% y 40.3%) en el ensayo pivotal BRIDGE.

El comparador utilizado en el ensayo fue la combinación de ésteres de ácido fumárico (FAEs), que se trata, según las Guías clínicas Europeas¹⁹, de una de las alternativas disponibles. Sin embargo, en España y en la mayoría de los países de la UE no se encuentran comercializados, por lo que su aplicabilidad en nuestro medio resulta dudosa.

C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

En el estudio pivotal 1102 de DMF, se demuestra la no inferioridad de dimetilfumarato frente a Fumaderm (combinación de dimetilfumarato más 3 sales de monoetilfumarato), no existen ensayos clínicos de equivalencia con las demás alternativas disponibles.

En el estudio de Fallah Arani et al. también se demuestra que ambos tratamientos (fumaratos y metotrexato) son igualmente efectivos en el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave.

C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)²⁰

Según la ficha técnica de la AEMPS, dimetilfumarato (DMF) ha sido aprobado como primera línea en adultos con psoriasis en placas crónica moderada-grave. En la práctica clínica habitual⁴, algunos fármacos biológicos (anti IL-17A) aunque han sido aprobados como primera línea de tratamiento para la psoriasis moderada-grave, se utilizan tras fracaso, intolerancia o contraindicación a los fármacos sistémicos convencionales (ciclosporina, metotrexato, acitretina). Teniendo en cuenta este escenario, dimetilfumarato podría considerarse una alternativa más dentro de las opciones de tratamiento convencional en primera línea, en pacientes con psoriasis en placa de moderada a grave que precisan tratamiento. Por tanto, este será el escalón para plantear las opciones de alternativas terapéuticas equivalentes, entre fármacos convencionales de primera línea.

Se elige como variable principal para la evaluación de alternativas terapéuticas equivalentes (ATE) el PASI75, por considerar el 75% de la reducción del valor PASI como una reducción suficiente para considerar el éxito del tratamiento y por su relevancia clínica. Además, es la variable principal medida en los estudios citados anteriormente.

El ensayo BRIDGE, que compara dimetilfumarato versus Fumaderm y versus placebo, es un estudio de no inferioridad frente a Fumaderm, que establece para la variable PASI 75 a la semana 16 un valor delta del 15%.

Xavier Calvet et al. consideraron cómo comparar fármacos biológicos, concluyendo que, cuando se utiliza la respuesta PASI 75 como variable principal de evaluación en psoriasis, los escasos datos disponibles indican que un valor delta apropiado debería moverse entre el 5 y el 15%²¹.

Con las consideraciones previas y basándonos en la declaración de ATE de fármacos biológicos en psoriasis en placas de moderada a grave, del informe de evaluación de secukinumab¹, consideramos que un **delta del 15%** para la variable PASI 75 en la semana 12, sería adecuado para establecer una diferencia clínicamente relevante entre los fármacos convencionales indicados en primera línea de psoriasis (ciclosporina, metotrexato, acitretina).

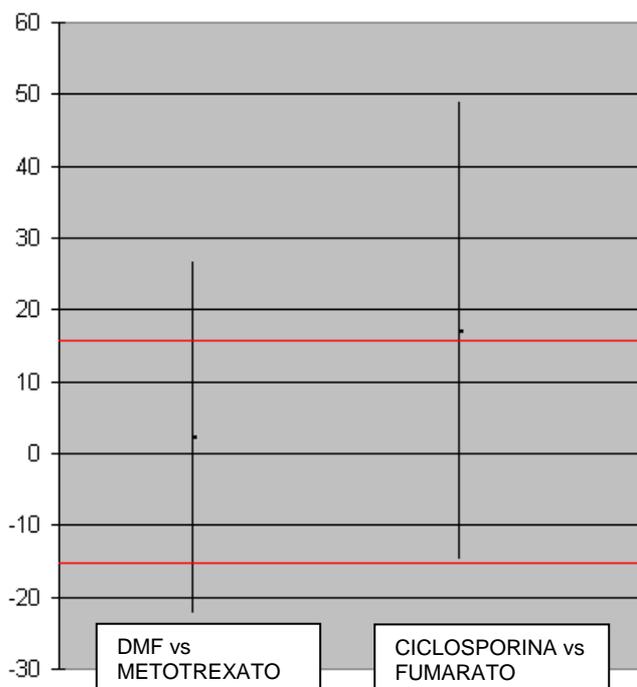
Para la toma de decisiones en situaciones dudosas, es necesario considerar previamente si el fracaso inicial en este tratamiento supone un perjuicio grave/irreversible para el paciente. Se consideró que no, puesto que existen segundas líneas eficaces, y el fracaso inicial de los distintos fármacos se puede evidenciar en las primeras 12 semanas.

Disponemos de estudios head-to-head de fumaratos frente a metotrexato. Sin embargo, no disponemos de estudios que comparen dimetilfumarato frente a otras terapias sistémicas disponibles en nuestro medio. Por esta razón se recurrió a la comparación indirecta propia, que finalmente se realizó con metotrexato y ciclosporina ya que todos los estudios de acitretina fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión (ver punto 5.3.b.2).

COMPARACIÓN INDIRECTA AJUSTADA METOTREXATO FRENTE A DIMETILFUMARATO		
Variable evaluada (semana 12)	Metotrexato RAR (IC 95%)	
PASI75	2,2 (-22,2 a 26,6)	

COMPARACIÓN INDIRECTA AJUSTADA CICLOSPORINA FRENTE A FUMARATOS		
Variable evaluada (semana 12)	Ciclosporina RAR (IC 95%)	
PASI75	17 (-14,83 a 48,83)	

En el gráfico siguiente se presentan los valores de eficacia relativa (PASI 75 en la semana 12) de dimetilfumarato frente a metotrexato y ciclosporina frente a fumaratos.



Según el posicionamiento basado en la Guía ATE, DMF frente a MTX obtendría el posicionamiento "C" (Probable equivalencia clínica). Este caso es dudoso, porque el intervalo de confianza sobrepasa el margen de equivalencia, pero no tenemos seguridad siquiera de que la

diferencia exista (al ser estadísticamente no significativa). Argimon et al²². califican estas situaciones como “no concluyentes”. Al ser la probabilidad de diferencia clínicamente relevante <50% (la mayor parte del IC está en el rango de equivalencia), si el fracaso no comporta perjuicio grave/irreversible los fármacos pueden ser declarados ATE.

En el caso de Ciclosporina frente a Fumaratos, el posicionamiento sería “F” (Diferencia probablemente relevante) en la Guía ATE, situación en la que no podrían considerarse ATE. Por otra parte, debido a la amplitud del intervalo de confianza de la diferencia, resulta difícil extraer resultados fiables de esta comparación.

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

No procede.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

Llevamos a cabo una búsqueda en PubMed el día 24 de enero de 2018 con los siguientes términos: “*moderate to severe psoriasis AND systematic review AND dimethyl fumarate*”.

Balak DM, Fallah S et al. Efficacy, effectiveness and safety of fumaric acid esters in the treatment of psoriasis: a systematic review of randomized and observational studies. [Br J Dermatol.](#) 2016; 175(2):250-62.

El objetivo de esta revisión sistemática fue evaluar la evidencia de la eficacia y seguridad de FAEs en el tratamiento de la psoriasis. Se realizó una búsqueda sistemática en siete bases de datos hasta el 17 de agosto de 2015. Los criterios de inclusión fueron estudios que informaron de efectos clínicos de FAEs en pacientes con psoriasis sin restricciones en el diseño, idioma o fecha de publicación. La calidad metodológica de los ensayos controlados y aleatorizados (ECA) y el nivel general de calidad se evaluaron utilizando la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo y el grado de recomendación, evaluación, desarrollo y enfoque de evaluación, respectivamente.

Se incluyeron un total de 68 artículos. Siete ECA (un total de 449 pacientes) que tenían un riesgo poco claro de sesgo y fueron demasiado clínicamente heterogéneos para permitir un meta-análisis. En general, la media del PASI disminuyó en un 42-65% después de 12-16 semanas de tratamiento. Hubo 37 estudios de observación (un total de 3457 pacientes) que apoyaron los hallazgos de los ECA, pero la mayoría no se controlaron con un alto riesgo de sesgo.

Los eventos adversos reportados comúnmente incluyeron alteraciones gastrointestinales y enrojecimiento, lo que lleva a la abstinencia del tratamiento en 6-40% de los pacientes. Se describieron eventos adversos raros, como el síndrome de Fanconi renal y la enfermedad leucoencefalopatía multifocal progresiva. No hubo estudios centrados en el uso a largo plazo y comparaciones con otros tratamientos. Esta revisión concluyó que hay evidencia de baja calidad para recomendar el uso de FAEs orales para tratar la psoriasis en placas en pacientes adultos. Se concluye que estudios centrados en la seguridad a largo plazo y la comparación con tratamientos sistémicos podría conducir a una mejor comprensión del papel de los FAEs como tratamiento para la psoriasis.

Los autores concluyen que los FAEs se consideran adecuados como tratamiento sistémico para la psoriasis en placas de moderada a grave, pero la calidad de la evidencia disponible es baja. En el futuro los estudios podrían enfocarse en optimizar formulaciones para FAEs y comparar FAEs con otros tratamientos sistémicos para definir su posicionamiento en el arsenal terapéutico de la psoriasis.

5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

En fecha 26/02/2018 se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline. No se dispone de comparaciones indirectas publicadas. Se dispone de un network metanálisis o MTC.

Búsqueda de comparaciones indirectas:

Se realizó una búsqueda en pubmed con los siguientes términos: “*indirect comparison AND psoriasis AND treatment*”. Se obtuvieron 27 resultados, se excluyeron todas las publicaciones por no tratarse de comparaciones indirectas que incluyesen terapias sistémicas convencionales (metotrexato, dimetilfumarato, ciclosporina y acitretina).

Búsqueda de network meta-análisis:

Se realizó una búsqueda en pubmed con los siguientes términos: “network meta-analysis AND psoriasis AND treatment”. Se obtuvieron 39 resultados, se excluyeron 38 publicaciones por tratarse de meta-análisis o revisiones que incluyeron solo fármacos sistémicos biológicos, o por no tratarse de network meta-análisis.

- Se encontró una publicación de network meta-análisis que comparó fármacos sistémicos convencionales, biológicos y moléculas pequeñas.

Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, Droitcourt C, Hughes C, Ingram JR, Naldi L, Chosidow O, Le Cleach L. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011535.pub2/epdf/abstract>

Este estudio comparó la eficacia y la seguridad de los agentes sistémicos convencionales (acitretina, ciclosporina, ésteres de ácido fumárico, metotrexato), moléculas pequeñas (apremilast, tofacitinib, ponesimod), anti-TNF alfa (etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab), anti-IL12/23 (ustekinumab), anti-IL17 (secukinumab, ixekizumab, brodalumab), anti-IL23 (guselkumab, tildrakizumab) y otros productos biológicos (alefacept, itolizumab) en pacientes con psoriasis moderada a grave y para proporcionar una clasificación de estos tratamientos de acuerdo con su eficacia y seguridad.

Se incluyeron ensayos aleatorizados y controlados de tratamientos sistémicos y biológicos en adultos (mayores de 18 años) con psoriasis en placas de moderada a grave o artritis psoriásica, en cualquier etapa del tratamiento, en comparación con placebo u otro agente activo.

Tres grupos de dos revisores realizaron de forma independiente la selección de los estudios, la extracción de datos, la evaluación del "Riesgo de sesgo" y los análisis. Se sintetizaron los datos mediante un metanálisis en red, para comparar los tratamientos de interés y clasificarlos de acuerdo con su efectividad (medida por PASI90) y según los efectos adversos graves. Se incluyeron 109 estudios.

En términos de PASI 90, los tratamientos biológicos anti-IL17, anti-IL12/23, anti-IL23 y anti-TNF alfa fueron significativamente más efectivos que las moléculas pequeñas y los agentes sistémicos convencionales. Las moléculas pequeñas se asociaron con una mayor probabilidad de alcanzar PASI 90 en comparación con los agentes sistémicos convencionales. Para PASI 90, todos los agentes anti-IL17 y guselkumab (un fármaco anti-IL23) fueron significativamente más efectivos que los anti-TNF (infliximab, adalimumab y etanercept), pero no certolizumab. Ustekinumab fue superior a etanercept. No se observó una diferencia clara entre infliximab, adalimumab y etanercept. Solo un ensayo evaluó la eficacia de infliximab en esta red; por lo tanto, estos resultados deben interpretarse con precaución.

Según las conclusiones de los autores, el metotrexato parecía tener el mejor perfil de seguridad, pero como la evidencia incluida fue de calidad moderada-muy baja, no pueden estar seguros de la clasificación. Con el fin de proporcionar información a largo plazo sobre la seguridad de los tratamientos incluidos en esta revisión, los autores concluyen que será necesario evaluar los estudios no aleatorios y los informes posteriores a la comercialización publicados también por las agencias reguladoras.

5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

Según la ficha técnica de la AEMPS, dimetilfumarato (DMF) ha sido aprobado como primera línea en adultos con psoriasis en placas crónica moderada-grave. En la práctica clínica habitual⁴, algunos fármacos biológicos (anti IL-17A) aunque han sido aprobados como primera línea de tratamiento para la psoriasis moderada-grave, se utilizan tras fracaso, intolerancia o contraindicación a los fármacos sistémicos convencionales (ciclosporina, metotrexato, acitretina). Apremilast se consideraría una alternativa previo al uso de biológicos, y tras los sistémicos convencionales. Teniendo en cuenta este escenario, dimetilfumarato podría considerarse una alternativa más dentro de las opciones de tratamiento convencional en primera línea, en pacientes con psoriasis en placa de moderada a grave que precisan tratamiento.

Por ello, no consideramos necesario la elaboración de una comparación indirecta propia con los fármacos biológicos.

Las guías clínicas actuales⁴, teniendo en cuenta aspectos no solo clínicos sino también de costes, recomiendan el uso de terapia sistémica con fármacos convencionales como primer escalón en la mayoría de los pacientes con indicación de tratamiento sistémico; el uso de fármacos biológicos se reserva para aquellos pacientes que no responden adecuadamente o presentan contraindicaciones o intolerancia a dichos tratamientos, incluido terapia PUVA.

Entre los fármacos tradicionalmente utilizados en nuestro país se incluyen retinoides, como acitretina y agentes inmunomoduladores tales como metotrexato o ciclosporina. La fototerapia y la terapia basada en psoralenos con radiación ultravioleta A (PUVA), constituyen también una primera opción de tratamiento en estos pacientes. Los ésteres del ácido fumárico podrían ser otra alternativa de tratamiento. Dimetilfumarato podría considerarse una alternativa más, entre las opciones de tratamiento convencional en primera línea, en pacientes con psoriasis en placa de moderada a grave que precisan tratamiento sistémico.

Disponemos de estudios head-to-head de fumaratos frente a metotrexato. Sin embargo, no disponemos de estudios que comparen dimetilfumarato frente a otras terapias sistémicas disponibles en nuestro medio. Por ello consideramos adecuado realizar una comparación indirecta ajustada frente a metotrexato, ciclosporina y acitretina.

Se realizó una búsqueda de los ensayos clínicos publicados para cada uno de los fármacos estudiados (con indicación aprobada en psoriasis en placas de moderada a grave) con los siguientes criterios de inclusión (basándonos en las características de autorización y que en la práctica clínica habitual sería alternativa a fármacos sistémicos convencionales):

- Ensayo clínico aleatorizado, fase III, doble-ciego, controlado con metotrexato que evalúe la eficacia en psoriasis en placas de moderada a grave.
- Duración mínima del estudio 12 semanas.
- Estudios que midan PASI75 como variable de eficacia a la semana 12 o 16.
- Inclusión de pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave.
- Pacientes con enfermedad no controlada con tratamientos tópicos y/o fototerapia.

El análisis de la variable de eficacia PASI 75 (variable secundaria) en los estudios se realizó por intención de tratar (ITT).

A fecha de 24/04/2018 se realiza una búsqueda bibliográfica en medline. Para la búsqueda se utilizaron términos MeSH: "psoriasis".

La búsqueda: "ciclosporin AND moderate to severe plaque psoriasis" con límite *Randomized Controlled Trial*, obtuvo 20 resultados, de los cuales seleccionamos dos (por criterios de inclusión).

La búsqueda: "fumarates AND moderate to severe plaque psoriasis" con límite *Randomized Controlled Trial*, obtuvo 2 resultados, de los cuales seleccionamos uno (por criterios de inclusión).

La búsqueda: "acitretin AND moderate to severe plaque psoriasis" con límite *Randomized Controlled Trial*, obtuvo 45 resultados, de los cuales se excluyeron todos (por criterios de inclusión). **Por ello, no se pudo incluir acitretina como tratamiento sistémico en la comparación indirecta ajustada.**

Los estudios incluidos se presentan en la siguiente tabla:

Tabla comparativa características de los ensayos de los fármacos objeto de estudio.				
	ESTUDIO Flytström I. et al²³ (Metotrexato y Ciclosporina)	ESTUDIO Heydendael VM. et al²⁴ (Metotrexato y Ciclosporina)	ESTUDIO Fallah Arani et al ¹⁸ (Metotrexato y Fumaratos)	ESTUDIO BRIDGE (Dimetilfumarato vs FAEs vs Placebo) ¹⁶
Número pacientes totales	68	88	54	699
Tratamiento previo terapia sistémica convencional	Acitretina -Metotrexato (N=37): 2 -Ciclosporina (N=31): 1 Ciclosporina -Metotrexato (N=37): 0 -Ciclosporina (N=31): 2 Metotrexato -Metotrexato (N=37): 2 -Ciclosporina (N=31): 1 Fototerapia -Metotrexato (N=37): 36 -Ciclosporina (N=31): 30	Acitretina -Metotrexato (N=43): 5 -Ciclosporina (N=42): 5 Acido fumárico -Metotrexato (N=43): 3 -Ciclosporina (N=42): 0 Fototerapia -Metotrexato (N=43): 38 -Ciclosporina (N=42): 33	-Metotrexato (N=27): 16 -Fumaratos (N=27): 17 Tratamiento previo con agentes biológicos: 2 pacientes en cada grupo	Metotrexato: - DMF (N=279): 20 - FAEs (N= 283): 39 - Placebo (N=137): 14 Ciclosporina: - DMF (N=279): 12 - FAEs (N= 283): 8 - Placebo (N=137): 8 FAEs: - DMF (N=279): 9 - FAEs (N= 283): 11 - Placebo (N=137): 4 Acitretina: - DMF (N=279): 8 - FAEs (N= 283): 15 - Placebo (N=137): 9 Apremilast: - DMF (N=279): 1 - FAEs (N= 283): 1 - Placebo (N=137): 0 Tratamiento previo con agentes biológicos: - DMF (N=279): 8 - FAEs (N= 283): 10 - Placebo (N=137): 3
Tipo de análisis	ITT	ITT	ITT	FAS (full analysis set): población que había recibido al menos una dosis de medicación y que disponía de al menos una medición basal (semana 0) de PASI y PGA
Brazos de tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> Metotrexato 7.5-15 mg/semana Ciclosporina 3-5mg/kg (2 dosis/día) 	<ul style="list-style-type: none"> Metotrexato 15 - 22.5mg/semana Ciclosporina 3- 	<ul style="list-style-type: none"> Metotrexato 5 - 15mg/semana Fumaratos (escalada de dosis hasta máximo de 720) 	Para hacer la comparación indirecta usaremos sólo los brazos de tratamiento de

		5mg/kg (2 dosis/día)	mg)	DMF y FAEs: <ul style="list-style-type: none"> DMF: escalada de dosis hasta máximo de 720 mg. FAEs: escalada de dosis hasta máximo de 720 mg. 	
Criterios de inclusión	Pacientes adultos ≥18 años con psoriasis en placas de moderada a grave (el médico y el paciente clasificaron la psoriasis como moderada a grave. Por lo tanto, no se utilizó un límite inferior de la puntuación PASI), cuando la respuesta al tratamiento tópico y/o tratamiento UV fue insuficiente.	Pacientes adultos ≥18 años, con psoriasis en placas de moderada a grave, definida por una puntuación de al menos 8 en el PASI, con una respuesta insuficiente a la terapia tópica o UVB (o ambas); y no habían sido previamente tratados con metotrexato o ciclosporina.	Pacientes adultos ≥18 años, diagnóstico de psoriasis en placas crónica moderada-grave con un valor PASI de al menos 10 puntos.	Pacientes adultos ≥18 años, diagnóstico de psoriasis en placas crónica moderada-grave definida con PASI>10, BSA>10%, PGA≥3 moderado a severo, con un registro de al menos 12 meses de otros tratamientos por vía tópica y sistémica previos, si los hubiera.	
Tratamiento concomitante aceptado	Tratamiento tópico	Emolientes durante el periodo de tratamiento	Emolientes durante el periodo de tratamiento	El uso de tratamientos sistémicos tópicos y/o adicionales no se permitió durante la prueba.	
EFICACIA	Principal	Cambio en la media de la puntuación PASI a la semana 12 respecto a la basal	Cambio en la media de la puntuación PASI a la semana 16 respecto a la basal	Cambio en la media de la puntuación PASI a la semana 12 respecto a la basal	Pacientes que alcanzan PASI75 a la semana 16 y pacientes con PGA 0 – 1 en semana 16.
	Secundaria	PASI 50, PASI 90, PASI 75 DLQI, SF-36, EVA en semana 12	PASI 50, PASI 90, PASI 75, SF-36 en semana 16	PASI 50, PASI 90, PASI 75 en la semana 12 y a la semana 20 (sin tratamiento)	PASI 75 en la semana 3 y 8, PASI 50 y PASI 90 en semana 16, PGA 0-1 en semana 3 y 8, BSA en semana 3, 8 y 16 y DLQI en semana 16
SEGURIDAD	Principal	Eventos adversos	Eventos adversos relevantes	Eventos adversos relevantes	Eventos adversos relevantes
	Secundaria	Pruebas de laboratorio	Pruebas de laboratorio		Pruebas de laboratorio
Seguimiento	12 semanas	16 semanas 36 semanas de seguimiento	16 semanas 4 semanas de seguimiento	16 semanas	

Tabla. Variable de eficacia en los ensayos de los fármacos estudiados (12 semanas).

Variables medidas en semana 12 (excepto Heydendael VM. et al Semana 16)	ESTUDIO Flytström I. et al ²³ (Metotrexato y Ciclosporina)		ESTUDIO Heydendael VM. et al ²⁴ (Metotrexato y Ciclosporina)		ESTUDIO Fallah Arani et al ¹⁸ (Metotrexato y Fumaratos)		ESTUDIO BRIDGE (Dimetilfumarato vs FAEs vs Placebo) ¹⁶	
	Ciclos porina N=31	Metotrexato N=37	Ciclos porina N=42	Metotrexato N=43	Fumaratos N=26	Metotrexato N=25	Dimetilfumarato N = 267	FAEs N = 273
PASI 75	58% 18/3	24% 9/37	71% 30/42	60% 26/43	19% 5/26	24% 6/25	37,5%	40,3%

	1				
RAR IC 95%	34% (12 a 56)	11% (-9 a 31)	5% (-18 a 28)	2,8% (-5,42 a 11,02)	
RAR combinado (IC95%)	22% (0 a 44)		5% (-18 a 28)	2,8% (-5,42 a 11,02)	

Para ciclosporina con más de un estudio publicado, se realizó un meta-análisis previo por el método de Der Simonian-Laird, mediante la calculadora de Joaquin Primo. La heterogeneidad entre los estudios incluidos fue moderada ($Q=2,23$; $p=0,13520$; $i=55\%$), hecho que podría constituir una limitación en la combinación de estos estudios y en la comparación indirecta posterior. El RAR (IC95%) obtenido en el metaanálisis incluyendo ambos estudios fue 22% (0 a 44%).

Se realizó una comparación indirecta mediante el método de Bucher empleando la calculadora ITC (Indirect Treatment Comparisons) de la Agencia Canadiense de Evaluación de tecnologías Sanitarias. Para ciclosporina con más de un estudio publicado, se realizó un meta-análisis previo por el método de Der Simonian-Laird, mediante la calculadora de Joaquin Primo.

Se comparó de forma indirecta **ciclosporina frente a fumaratos y dimetilfumarato frente a metotrexato**. Como limitación, en uno de los estudios de ciclosporina y en el estudio BRIDGE la variable PASI75 se valoró en la semana 16.

Otra posible limitación de la comparación indirecta fue que un mayor porcentaje de pacientes en el estudio de Fallah Arani et al. (fumaratos vs. Metotrexato) habían recibido tratamiento sistémico convencional previo y que la aleatorización no pudo ser ciega porque la dosificación en ambos grupos era diferente.

COMPARACIÓN INDIRECTA AJUSTADA METOTREXATO FRENTE A DIMETILFUMARATO	
Variable evaluada (semana 12)	Metotrexato RAR (IC 95%)
PASI75	2,2 (-22,2 a 26,6)

COMPARACIÓN INDIRECTA AJUSTADA CICLOSPORINA FRENTE A FUMARATOS	
Variable evaluada (semana 12)	Ciclosporina RAR (IC 95%)
PASI75	17 (-14,83 a 48,83)

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

Guía clínica NICE: Psoriasis: the assessment and management of psoriasis. NICE clinical guideline. Oct 2012²⁵. En esta guía recomiendan tratamiento con terapia sistémica no biológica en pacientes con psoriasis no controlados con terapias tópicas, y que la enfermedad tiene un impacto significativo en el bienestar físico, psicológico o social y uno o más de los siguientes:

-psoriasis extensa (por ejemplo, más del 10% de la superficie corporal afectada) o una puntuación PASI mayor de 10) o

-psoriasis está localizada y se asocia con un deterioro funcional significativo y/o altos niveles de angustia (por ejemplo, enfermedad severa de las uñas) o

-la fototerapia ha sido ineficaz, no se puede usar o ha resultado en una recaída rápida (la recaída rápida se define como más del 50% de la gravedad de la enfermedad basal tras 3 meses).

La primera opción de tratamiento sistémico no biológico que recomiendan es el metotrexato. En pacientes con artritis psoriásica activa y cualquier tipo de psoriasis que cumple los criterios para la terapia sistémica consideran la elección del agente sistémico por un reumatólogo.

Ofrecer ciclosporina como la primera opción de agente sistémico para los pacientes que cumplen criterios para terapia sistémica y aquellos que necesitan un control rápido o breve de la enfermedad (por ejemplo, un brote de psoriasis) o presentar pustulosis palmoplantar o están considerando la concepción (tanto hombres como mujeres) y la terapia sistémica no puede ser evitada.

Considerar cambiar de metotrexato a ciclosporina (o viceversa) cuando la respuesta al tratamiento sistémico de primera elección es inadecuada.

Considerar acitretina para adultos, y en casos excepcionales solo para niños y jóvenes, en las siguientes circunstancias: si el metotrexato y la ciclosporina no son apropiados o han fallado o para pacientes con formas pustulosas de psoriasis.

En esta guía no se incluye dimetilfumarato como opción de tratamiento sistémico no biológico, pero disponemos del informe NICE de posicionamiento publicado en septiembre de 2017²⁶. En este informe, Dimetilfumarato se recomienda como una opción de tratamiento en adultos con psoriasis en placas, solo si la enfermedad es **severa** (definida como un PASI \geq 10 y una DLQI $>$ 10) y en pacientes que no hayan respondido a otros tratamientos sistémicos convencionales, incluyendo, ciclosporina, metotrexato y PUVA, o estas opciones no sean toleradas o estén contraindicadas. Se recomienda interrumpir el tratamiento con dimetilfumarato a las 16 semanas, si la psoriasis no ha respondido adecuadamente (se considera una respuesta adecuada al tratamiento alcanzar PASI 75 o PASI 50 con un descenso en DLQI de 5 puntos).

En UpToDate²⁷ recomiendan iniciar tratamiento con fototerapia en pacientes con psoriasis de moderada a grave (Grado 2B de evidencia), y como terapia adyuvante y alivio sintomático el uso de tratamientos tópicos. En pacientes que tienen contraindicada o que han fracasado a fototerapia, recomiendan tratamiento con terapias sistémicas (Grado 2B de evidencia). Estas terapias sistémicas incluyen retinoides, metotrexato, ciclosporina, apremilast y agentes biológicos (adalimumab, etanercept, infliximab, ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, y guselkumab entre otros). No se incluye Skilarence, aunque incluyen entre otras alternativas los Ésteres de ácido fumárico (fumaratos). Los fumaratos se han utilizado para tratar la psoriasis en el norte de Europa. Una revisión sistemática de ensayos aleatorizados encontró pruebas para respaldar la eficacia superior de los ésteres de ácido fumárico en comparación con el placebo para la psoriasis; sin embargo, la calidad de la evidencia fue baja en general. En un ensayo aleatorizado de 60 pacientes con psoriasis moderada a grave, las reducciones en la gravedad de la enfermedad después del tratamiento con ésteres de ácido fumárico fueron similares a las observadas con el tratamiento con metotrexato. Se están realizando ensayos adicionales de fumaratos.

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

Informe de Posicionamiento Terapéutico de la AEMPS (IPT, 56/2018. V1, fecha de publicación: 5 de noviembre de 2018): se concluye que dimetilfumarato ha demostrado eficacia, basada en el PGA y en la reducción del PASI en comparación con placebo. Sería una opción terapéutica en pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que no hayan respondido adecuadamente o sean intolerantes o tengan contraindicada o no esté recomendada la terapia sistémica convencional (metotrexato, ciclosporina y acitretina).

NICE: Dimethyl fumarate for treating moderate to severe plaque psoriasis (TA475)²⁶: Se encuentra disponible desde septiembre de 2017 el informe de evaluación del NICE de Skilarence.

En este informe del NICE, Dimetilfumarato se recomienda como una opción de tratamiento en

adultos con psoriasis en placas, solo si la enfermedad es **severa** (definida como un PASI \geq 10 y una DLQI $>$ 10) y en pacientes que no hayan respondido a otros tratamientos sistémicos convencionales, incluyendo, ciclosporina, metotrexato y PUVA, o estas opciones no sean toleradas o estén contraindicadas. Se recomienda interrumpir el tratamiento con dimetilfumarato a las 16 semanas, si la psoriasis no ha respondido adecuadamente (se considera una respuesta adecuada al tratamiento alcanzar PASI 75 o PASI 50 con un descenso en DLQI de 5 puntos).

Finalmente, el informe NICE concluye que los comparadores más adecuados para dimetilfumarato son los fármacos biológicos, apremilast y fumaderm.

5.4.3 Opiniones de expertos

Balak DM. Dimethyl fumarate finally coming of age. British Journal of Dermatology 2017; 176 (3): 563-564.

Se incluyen comentarios al estudio BRIDGE en la revista de la publicación del artículo.

Según Balak DM, este ensayo es relevante, considerando la demanda de evidencia de alta calidad en el uso de FAEs para el tratamiento de la psoriasis. El ensayo BRIDGE es el estudio aleatorizado, controlado con placebo más amplio hasta la fecha, que ha evaluado FAEs en psoriasis mediante el uso de variables de eficacia aceptadas y siguiendo las pautas que ahora se consideran estándar. En general, los hallazgos del ensayo BRIDGE están en línea con ensayos previos más pequeños y estudios observacionales que demostraron efectos beneficiosos de dimetilfumarato para reducir la gravedad de la psoriasis. Una limitación clara en este estudio es la duración relativamente corta del tratamiento de 16 semanas, cuando se toma en consideración que los FAEs típicamente tienen un inicio de acción lento hasta la eficacia clínica total. Por lo tanto, la corta duración del tratamiento puede explicar los resultados de relativa eficacia baja encontrados en este ensayo.

El autor concluye que el ensayo BRIDGE proporciona evidencia de alta calidad para apoyar el uso de dimetilfumarato como tratamiento FAEs para psoriasis.

5.4.4 Otras fuentes.

No consultadas.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

Se revisaron los eventos adversos del ensayo pivotal disponible para DMF: BRIDGE¹⁶.

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

Las reacciones adversas más frecuentes observadas con Skilarence en el estudio clínico de fase III (1102) en pacientes con psoriasis fueron alteraciones gastrointestinales (diarrea, dolor abdominal y náuseas) (62,7%), rubefacción (20,8%) y linfopenia (10,0%). La mayoría de las reacciones adversas se consideraron leves y no obligaron a interrumpir el tratamiento del estudio. Las únicas reacciones adversas que obligaron a interrumpir el tratamiento en >5 % de los pacientes fueron reacciones gastrointestinales.

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos. Los datos descritos en la tabla reflejan la exposición de DMF, ésteres del ácido fumárico y placebo en 699 pacientes con psoriasis en placa.

Referencia:						
Resultados del ensayo pivotal BRIDGE.						
Resultados de seguridad						
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Placebo N=137	DMF N=279	Est.acido fumarico N=283	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)
- Al menos 1 RAM	82 (59,9%)	234 (83,9%)	238 (84,1%)	DMF vs P 24% (14,7% a 33,3%) DMF vs Ac.Fum -0,2% (-6,3% a 5,8%)	NS	4 (3 a 7)
- Diarrea	23 (16,8%)	108 (38,7%)	113 (39,9%)	DMF vs P 21,9% (13,4% a 30,4%) DMF vs Ac.Fum -1,2% (-9,3% a 6,9%)	NS	5 (3 a 7)
- Dolor abdominal superior	11 (8%)	56 (20,1%)	64 (22,6%)	DMF vs P 12% (5,5% a 18,6%) DMF vs Ac.Fum -2,5% (-9,3% a 4,2%)	NS	8 (5 a 18)
- Dolor abdominal	7 (5,1%)	55 (19,7%)	45 (15,9%)	DMF vs P 14,6% (8,7% a 20,6%) DMF vs Ac.Fum 3,8% (-2,5% a 10,1%)	NS	7 (5 a 11)
- Náuseas	5 (3,6%)	30 (10,8%)	24 (8,5%)	DMF vs P 7,1% (2,3% a 11,9%)	NS	14 (8 a 43)
- Flatulencia	7 (5,1%)	15 (5,4%)	16 (5,7%)	DMF vs P 0,3% (-4,3% a 4,8%)	NS	14 (8 a 43)
- Vómitos	2 (1,5%)	13 (4,7%)	19 (6,7%)	DMF vs P 3,2% (0% a 6,4%)	NS	14 (8 a 43)
- Prurito	15 (10,9%)	24 (8,6%)	28 (9,9%)	DMF vs P -2,3% (-8,5% a 3,8%)	NS	14 (8 a 43)
- Eritema	3 (2,2%)	27 (9,7%)	23 (8,1%)	DMF vs P 7,5% (3,2% a 11,7%)	NS	14 (8 a 43)
- Sensación quemazón piel	3 (2,2%)	22 (7,9%)	20 (7,1%)	DMF vs P 5,7% (1,7% a 9,7%)	NS	13 (9 a 31)
- Nasofaringitis	13 (9,5%)	18 (6,5%)	23 (8,1%)	DMF vs P -3% (-8,7% a 2,7%)	NS	18 (10 a 59)
- Enrojecimiento	2 (1,5%)	51 (18,3%)	46 (16,3%)	DMF vs P 16,8% (11,9% a 21,8%)	NS	6 (5 a 8)
- Linfopenia	0	28 (10%)	30 (10,6%)	DMF vs P 10% (6,5% a 13,6%)	NS	6 (5 a 8)
- Eosinofilia	0	25 (9%)	17 (6%)	DMF vs P 9% (5,6% a 12,3%)	NS	10 (7 a 15)
- Cefalea	14 (10,2%)	23 (8,2%)	23 (8,1%)	DMF vs P -2% (-8% a 4%)	NS	11 (8 a 18)

6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

En el ensayo clínico de DMF frente a MTX se evalúa la eficacia y seguridad de ambos fármacos. La evaluación de la seguridad basada en la incidencia de reacciones adversas observadas, es una variable definida en la metodología del ensayo.

La reacción adversa más frecuente observada con DMF fue rubefacción (48,1%). Dos pacientes (8%) en el grupo de DMF discontinuó el tratamiento por efectos secundarios (diarrea, empeoramiento de la psoriasis e irritación), frente a 4 pacientes (14,8%) en el grupo de MTX (elevación de enzimas hepáticos y angina recurrente)

Referencia:					
Resultados del ensayo de Fallah Arani et al. (Metotrexato vs Fumarato) .					
Resultados de seguridad					
Variable de seguridad evaluada en el estudio	DMF N=27	MTX N=27	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)
- Al menos 1 RAM	24 (88,8%)	27(100%)	-11,2% (-23,0% a 0,7%)	NS	
- Rubefacción	13 (48,1%)	2(7,4%)	40,7% (19,5% a 62,0%)	0,002	2 (2 a 5)
- Síntomas pseudogripales	1 (3,7%)	7 (25,9%)	-22,2% (-40,2% a -4,2%)		5 (2 a 24)

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

ALERTAS DE FARMACOVIGILANCIA

El DMF es un fármaco ya indicado para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple Remitente-Recidivante desde el año 2013. En Noviembre de 2015 se publicó una alerta de seguridad de la AEMPS con recomendaciones de uso para prevenir el **riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)**. **La aparición de linfopenia grave y prolongada (recuentos linfocitarios inferiores a 0,5x10⁹/l a lo largo de más de seis meses) durante el tratamiento con dimetilfumarato fue identificada como un posible factor de riesgo para el desarrollo de LMP.** La recomendación de la nota fue:

- Informar a los pacientes acerca del riesgo de desarrollar LMP así como de los síntomas sugestivos de la misma.
- Realizar seguimiento estrecho a través de hemogramas completos y RNM cerebrales.
- Considerar la posible interrupción del tratamiento en caso de que se desarrolle linfopenia grave y prolongada.
- Suspender inmediatamente el tratamiento ante la sospecha de LMP.

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

Contraindicaciones:

- Reacciones de hipersensibilidad graves a DMF o a alguno de los siguientes excipientes: Lactosa, Celulosa Microcristalina, Estearato de Magnesio, Carmelosa, Talco, Dióxido de Titanio, Citrato de trietilo, Simecicona, Índigo carmín e hidróxido sódico.
- Trastornos gastrointestinales severos.
- Insuficiencia hepática o renal severo.
- Embarazo o lactancia

Precauciones en:

-Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia en menores de 18 años. No se dispone de datos.

-Insuficiencia renal / insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática de leve a moderada. DMF no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave, por lo que su uso está contraindicado en estos pacientes.

-Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

Los ensayos clínicos del fármaco no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años de edad y mayores para determinar si responden de una manera distinta en comparación con los pacientes menores de 65 años. De acuerdo con la farmacología del DMF, no se prevé que sea necesario ajustar la dosis para pacientes de edad avanzada.

-Mujeres en edad fértil

No se recomienda en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos adecuados.

En las pacientes con diarrea durante el tratamiento, es posible que el efecto de los anticonceptivos orales se vea reducido y quizá sean necesarios métodos anticonceptivos de barrera adicionales.

Advertencias y precauciones de uso

Hematología

DMF puede reducir el recuento de leucocitos y linfocitos.

No se dispone de datos en pacientes con un recuento bajo de leucocitos o linfocitos previo.

Por tanto, antes de iniciar el tratamiento es necesario disponer de un hemograma completo actual (que incluya la fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas). **No se debe iniciar el tratamiento si se detecta una leucopenia inferior a $3,0 \times 10^9 / l$, una linfopenia inferior a $1,0 \times 10^9 / l$.**

Durante el tratamiento, se debe hacer un hemograma completo que incluya la fórmula leucocitaria cada 3 meses.

Se deben tomar medidas en las siguientes circunstancias:

- Leucopenia: si se observa una marcada disminución del número total de leucocitos, se debe supervisar cuidadosamente la situación y, si el nivel se sitúa por debajo de $3,0 \times 10^9 / l$, se debe interrumpir el tratamiento.
- Linfopenia: si el nivel de linfocitos $< 1,0 \times 10^9 / l$ pero es $\geq 0,7 \times 10^9 / l$, el hemograma se debe hacer una vez al mes hasta que los valores vuelvan a ser iguales o superiores a $1,0 \times 10^9 / l$ durante dos analíticas consecutivas; a partir de este momento, los hemogramas se pueden volver a realizar cada 3 meses. Si el recuento de linfocitos $< 0,7 \times 10^9 / l$, se debe repetir el hemograma, y si continúan por debajo de $0,7 \times 10^9 / l$, se debe detener

inmediatamente el tratamiento. Tras la suspensión del tratamiento, se debe supervisar a los pacientes que presenten linfopenia hasta que el recuento de linfocitos vuelva a estar dentro del intervalo de la normalidad.

Infecciones

Se han notificado casos de infecciones oportunistas, en concreto de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), con otros medicamentos que contienen dimetilfumarato.

La LMP es una infección oportunista causada por el virus de John Cunningham (VJC) que puede ser mortal o causar discapacidades graves. La LMP probablemente esté causada por una combinación de factores. Una infección previa por el VJC se considera un requisito previo para la aparición de LMP. Son 5 factores de riesgo, entre otros, un tratamiento inmunosupresor previo y la presencia de determinados trastornos concomitantes (por ejemplo, algunos trastornos autoinmunitarios o neoplasias malignas hematológicas). Un sistema inmunitario modificado o debilitado, así como factores genéticos o ambientales, también pueden constituir factores de riesgo.

Tratamiento previo y concomitante con inmunosupresores o inmunomoduladores

Los datos disponibles sobre la eficacia y la seguridad de DMF en pacientes que han recibido anteriormente otros tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores son limitados. Cuando los pacientes pasen de recibir dichos tratamientos a recibir este fármaco, se deben tener en cuenta la semivida y el mecanismo de acción del otro tratamiento con el fin de evitar efectos aditivos sobre el sistema inmunitario.

No se dispone de datos sobre la eficacia y la seguridad cuando se administra de forma concomitante con otros tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores.

Síndrome de Fanconi

El diagnóstico precoz del síndrome de Fanconi y la suspensión del tratamiento con DMF son importantes para prevenir el inicio de insuficiencia renal y osteomalacia, ya que el síndrome suele ser reversible.

Los signos más importantes son: proteinuria, glucosuria (con glucemia normal), hiperaminoaciduria y fosfatúria (posiblemente asociada con hipofosfatemia).

Función hepática

Se recomienda supervisar la función hepática (AST, ALT, γ -GT, FA) antes del comienzo del tratamiento y cada 3 meses posteriormente, dado que en algunos pacientes del estudio de fase III se ha observado un aumento de las enzimas hepáticas. En caso de que se produzca un cambio clínicamente significativo en los parámetros hepáticos, especialmente ante la falta de otras posibles explicaciones, se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento.

Interacciones

No se han realizado estudios de interacciones.

Se debe evitar el uso simultáneo de otros derivados del ácido fumárico (tópicos o sistémicos). El tratamiento concomitante con sustancias nefrotóxicas (p. ej., metotrexato, ciclosporina, aminoglucósidos, diuréticos, AINE o litio) puede incrementar el potencial de reacciones adversas renales (p. ej., proteinuria) en los pacientes que reciben DMF.

Se debe evitar el consumo de bebidas alcohólicas fuertes (más del 30 % de alcohol por volumen) en grandes cantidades porque podría aumentar la velocidad de disolución de DMF y, por consiguiente, incrementar la frecuencia de reacciones adversas gastrointestinales.

No se ha estudiado en que forma la administración de vacunas puede afectar. La inmunosupresión es un factor de riesgo para el uso de vacunas atenuadas. Se deben evaluar los riesgos y beneficios de la vacunación.

No hay datos indicativos de interacciones con el citocromo P450 ni con los transportadores de entrada y salida más frecuentes; por tanto, no se esperan interacciones con medicamentos metabolizados o transportados por estos sistemas.

7. AREA ECONÓMICA

Dimetilfumarato es un medicamento de diagnóstico hospitalario, con visado de inspección, de dispensación en farmacia comunitaria, y de aportación reducida (cíbero). El texto del visado de inspección es el siguiente: "Tratamiento de los pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que no hayan respondido adecuadamente o sean intolerantes o tengan contraindicada o no esté recomendada la terapia sistémica convencional (metotrexato, ciclosporina y acitretina)."

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s				
	DIMETILFUMARATO COMPRIMIDOS 30mg-120mg	METOTREXATO COMPRIMIDOS 2,5mg	CICLOSPORINA COMPRIMIDOS 25mg-50mg-100mg	ACITRETINA COMPRIMIDOS 10mg-25mg
Precio especialidad farmacéutica (PVL+IVA) * 1	Skilarence 30mg c/ 42 compr: 74,7 € Skilarence 120mg c/90 compr: 177,5€ Skilarence 120mg c/180 compr: 354,9 €	Metotrexato 2,5mg c/24 compr: 1,27€	Ciclosporina 25mg c/30 compr: 8,74€ Ciclosporina 50mg c/30 compr: 17,47€ Ciclosporina 100mg c/30 compr: 34,94€	Acitretina 10mg c/30 cápsulas: 7,49 € Acitretina 25mg c/30 cápsulas: 18,72€
Precio unitario (PVL+IVA) *	Skilarence 30mg c/ 42 compr: 1,78 € Skilarence 120mg c/90 compr y Skilarence 120mg c/180 compr: 1,97 €	1,27 €	0,29€ 0,58€ 1,16€	0,24€-0,62€
Posología	1ª Semana: 30 mg/24h 2ª Semana: 30 mg/12h 3ª Semana: 30 mg/8h 4ª Semana: 120mg/24h A partir 5ª semana: dosis en aumento hasta alcanzar 720mg/día.	7,5mg-20mg/semana (dosis en EC comparativo con DMF es 15mg/sem , así que el cálculo se realizará con esta dosis).	2,5mg/Kg/día (Se considera un peso de 70Kg, por lo que la dosis sería 175mg/día)	0,4mg/Kg/día (Se considera un peso de 70Kg, por lo que la dosis diaria sería 28mg, y redondeando a 30mg/día)
Coste día (Fase mantenimiento)	11,82€	1,08€	2,03€	0,72€
Coste tratamiento completo o tratamiento/año	Teniendo en cuenta la fase de inducción y de mantenimiento: 4.058,1 €	394,2€	740,95€	262,8€
Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia	REFERENCIA	-3.663,9€	-3.317,15€	-3.795,3€

* Se refiere al coste de la forma farmacéutica (vial, jeringa, comprimido...). Para informes de un hospital, valorar precio del medicamento según ofertas, precios de acuerdo marco, concurso centralizado, etc. En medicamentos de uso en el medio ambulatorio prescripción habitual por receta, emplear el PVP+IVA

**Costes directos asociados: Son costes que podemos considerar además del coste del medicamento estudiado. Por ejemplo otros medicamentos adicionales requeridos, pruebas de monitorización y laboratorio, pruebas de cribado (farmacogenética, biomarcadores...), material de infusión o manejo de complicaciones. Se tendrán en cuenta cuando sean relevantes.

***Suma del coste del tratamiento completo + costes directos asociados. En oncología el coste global se calculará según la media del nº de ciclos recibido (mediana si media no disponible) hasta progresión con cada medicamento.

****Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otros/ alternativas (1/2)									
Medicamento									
	Dimetilfumarato	Apremilast	Adalimumab	Etanercept	Infliximab	Secukinumab	Ustekinumab	Ixekizumab	
Precio especialidad farmacéutica (PVL+IVA) *	Skilarence 30mg c/ 42 compr: 74,7 € Skilarence 120mg c/90 compr: 177,5€ Skilarence 120mg c/180 compr: 354,9 €	Otezla 10/20/30 mg 4 + 4 + 19 comprimidos recubiertos: 313,1 € Otezla 30 mg 56 comprimidos recubiertos: 649,35 €	Adalimumab 2 jeringas/plumas precargadas 40 mg: 840,83 €	Etanercept 50 mg 4 jeringas/plumas precargadas: 650,59 €	Flixabi 100 mg 1 vial: 423,04 €	Cosentyx 150 mg 2 jeringas/plumas precargadas: 1.099,67€	Stelara 45 mg 1 jeringa/pluma inyectable: 2.642,96 €	Taltz 80 mg 2 jeringas/plumas inyectable 1 ml: 1.943,24 €	
Precio unitario (PVL+IVA) *	Skilarence 30mg c/ 42 compr:1,78 € Skilarence 120mg c/90 compr y Skilarence 120mg c/180 compr: 1,97 €	11,56€	420,41 €	162,64 €	423,04 €	549,83€	2.642,96€	971,62€	
Posología	1ª Semana: 30 mg/24h 2ª Semana: 30 mg/12h 3ª Semana: 30 mg/8h 4ª Semana: 120mg/24h A partir 5ª semana: dosis en aumento hasta alcanzar 720mg/día .	Día 1: 10mg Día 2: 20mg Día 3: 30mg Día 4: 40mg Día 5: 50mg Día 6: 60mg Fase mantenimiento: 60mg/día	80mg semana 0 / 40mg semana 1, seguido de 40mg/14 días.	12 semanas: 50mg 2 veces/semana. Posteriormente, 50mg semanal.	5 mg/kg iv 2 semanas 0, 2 y 6, después cada 8 semana	300 mg sc 2 semanas 0, 1, 2, 3 y 4; después 300 mg mensuales.	Peso < 100 kg: 45 mg sc Peso > 100 kg: 90 mg sc Semanas 0 y 4, posteriormente cada 12 semanas	160 mg en la semana 0, seguido de 80 mg en las semanas 2, 4, 6, 8, 10 y 12. Posteriormente, 80 mg cada 4 semanas.	
Nº unidades/administraciones año	42 unidades 30mg 2022 dosis de 120mg	730 dosis	Primer año 28 Años siguientes 26	Primer año 64 Años siguientes 52	Primer año 8 dosis Años siguientes 6,5 dosis	Primer año 30 dosis Años siguientes 24 dosis	Primer año 5 dosis Años siguientes 4,3 dosis	Primer año 18 dosis Años siguientes 13 dosis.	
Coste tratamiento completo o tratamiento/año	Teniendo en cuenta la fase de inducción y de mantenimiento: 4.058,1 €	8.438,8 €	Primer año 11.771,70 € Años siguientes 10.930,87 €	Primer año 10.409,45 € Años siguientes 8.457,68 €	Primer año 60 Kg: 10.152,95 € 80 Kg: 13.537,26 € Años siguientes 60 Kg: 8.249,27 € 80Kg: 10.999,02€	Primer año 16.494,9 € Años siguientes 13.195,92 €	Primer año 13.214,8 € Años siguientes 11.364,73 €	Primer año 17.489,16 € Años siguientes 12.631,06 €	
Costes directos asociados **	NA	NA	NA	NA	(Documento CAM) Coste medio	NA	NA	NA	NA

Coste global *** o coste global tratamiento/año	8.438,8 €	<u>Primer año</u> 11.771,70 € <u>Años siguientes</u> 10.930,87 €	<u>Primer año</u> 10.409,45 € <u>Años siguientes</u> 8.457,68 €	preparación MIV SF 6,83€. Total primer año: 942,08€. Total años siguientes: 765,44€ <u>Primer año</u> 60 Kg: 11.095,03 € 80 Kg: 14.479,34 € <u>Años siguientes</u> 60 Kg: 9.191,35 € 80Kg: 11.764,46 €	<u>Primer año</u> 16.494,9 € <u>Años siguientes</u> 13.195,92 €	<u>Primer año</u> 13.214,8 € <u>Años siguientes</u> 11.364,73 €	<u>Primer año</u> 17.489,16 € <u>Años siguientes</u> 12.631,06 €
Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia	4.380,7 €	<u>Primer año</u> 7.713,6 € <u>Años siguientes</u> 6.872,77 €	<u>Primer año</u> 6.351,35 € <u>Años siguientes</u> 4.399,58 €	<u>Primer año</u> 60 Kg: 7.036,93 € 80 Kg: 10.421,24 € <u>Años siguientes</u> 60 Kg: 5.133,25 € 80Kg: 7.706,36 €	<u>Primer año</u> 12.436,8 € <u>Años siguientes</u> 9.137,82 €	<u>Primer año</u> 9.156,7 € <u>Años siguientes</u> 7.306,63 €	<u>Primer año</u> 13.431,06 € <u>Años siguientes</u> 8.572,96 €

* Se refiere al coste de la forma farmacéutica (vial, jeringa, comprimido...). Para informes de un hospital, valorar precio del medicamento según ofertas, precios de acuerdo marco, concurso centralizado, etc. En medicamentos de uso en el medio ambulatorio prescripción habitual por receta, emplear el PVP+IVA

**Costes directos asociados: Son costes que podemos considerar además del coste del medicamento estudiado. Por ejemplo otros medicamentos adicionales requeridos, pruebas de monitorización y laboratorio, pruebas de cribado (farmacogenética, biomarcadores...), material de infusión o manejo de complicaciones. Se tendrán en cuenta cuando sean relevantes.

***Suma del coste del tratamiento completo + costes directos asociados. En oncología el coste global se calculará según la media del nº de ciclos recibido (mediana si media no disponible) hasta progresión con cada medicamento.

****Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado

¶ Se utiliza el precio de la especialidad más económica.

7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

No disponemos de estudios publicados de coste eficacia incremental que incluyan a dimetilfumarato (Skilarence).

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

No consideramos necesario calcular el coste eficacia incremental de dimetilfumarato frente a metotrexato ni ciclosporina, aceptando que no existen diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes en eficacia y seguridad, según los resultados expuestos.

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

La forma clínica más frecuente es la psoriasis en placas, que afecta a aproximadamente un 79% de los pacientes diagnosticados de la enfermedad²⁸. La prevalencia mundial es de un 2-3% y en España del 1,4%²⁹. Según la bibliografía, la incidencia de psoriasis en adultos es de 0,107% en un año²⁸.

Según Gamó et al³⁰. el 25% de los pacientes con psoriasis presentan una psoriasis moderada o grave y requieren fototerapia y/o tratamiento sistémico.

Según el INE (datos actualizados con fecha 1 de julio de 2017): la población a nivel nacional es de 46.549.045 y en Andalucía 8.403.350.

Según el Catálogo Nacional de Hospitales 2017³¹ (actualizado a 31 de diciembre del 2016), existe una cama por cada 393 personas en Andalucía, por lo que, para un hospital estándar de 500 camas, se estima un total de 196.500 habitantes. Se estima que durante un año serán candidatos a tratamiento con una terapia sistémica convencional (dimetilfumarato, metotrexato, ciclosporina o acitretina), en un hospital medio de 500 camas, un total de **53 pacientes de psoriasis moderada-grave**.

Se podría calcular el impacto de empezar con dimetilfumarato en lugar de con metotrexato, tomando como referencia la eficacia de metotrexato vs fumaratos, considerando que dimetilfumarato es un éster de ácido fumárico (Fallah et al.¹⁸).

Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en Andalucía, coste estimado anual y unidades de eficacia anual con respecto a metotrexato				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
METOTREXATO				
2248	3.663,9€	14	8.236.447,2€	160,57 PASI75

Interpretación. Se estima que durante un año serán tratados un total de 2248 pacientes con el nuevo fármaco en Andalucía. El coste anual adicional para la comunidad será de 8.236.447€.

Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual con respecto a metotrexato				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
METOTREXATO				
53	3.663,9€	14	194.186,7€	3,78 PASI75

Interpretación. Se estima que durante un año serán tratados un total de 53 pacientes con el nuevo fármaco en un hospital de 500 camas. El coste anual adicional para el hospital será de 194.186€.

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

No procede.

7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

No procede.

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

8.1 Descripción de la conveniencia

-Dimetilfumarato, metotrexato, ciclosporina y acitretina se administran de forma oral pero la frecuencia de administración es diferente: acitretina se administran una vez al día; ciclosporina se suele administrar en dos dosis dos veces al día; dimetilfumarato se administra una vez cada 8 horas, y metotrexato una vez a la semana.

-Actualmente existe una presentación de DMF disponible para la esclerosis múltiple. Esta presentación es de Uso Hospitalario y se dispensa en el Servicio de Farmacia de los Hospitales. Sin embargo, la presentación de DMF para la indicación de psoriasis moderada-severa, es un medicamento de diagnóstico hospitalario, con visado de inspección, de dispensación en farmacia comunitaria, y de aportación reducida (cíbero). El texto del visado de inspección es el siguiente: "Tratamiento de los pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que no hayan respondido adecuadamente o sean intolerantes o tengan contraindicada o no esté recomendada la terapia sistémica convencional (metotrexato, ciclosporina y acitretina)."

8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

No disponemos de estudios.

9. AREA DE CONCLUSIONES.

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

EFICACIA

Variable de mayor relevancia clínica en la patología estudiada

La variable de referencia para valorar la eficacia, utilizada como principal en el estudio pivotal, es el PASI75 a las 12 semanas, que mide la proporción de pacientes que consiguen en ese tiempo un aclaramiento del 75% de las lesiones dérmicas de la psoriasis que presentaban.

La eficacia de DMF en la indicación de psoriasis en placas de moderada a grave se evalúa en un ensayo clínico fase III (**BRIDGE**). También se ha incluido un ensayo clínico prospectivo de fumarato vs MTX.

El estudio BRIDGE compara la eficacia y seguridad de DMF con placebo o Fumaderm® a la semana 16, tanto naive a terapias sistémicas como previamente tratados. Este estudio muestra superioridad de DMF (37,5%) frente a placebo (15,3%) con una $p < 0.0001$.

DMF ha sido aprobado como primera línea en adultos con psoriasis en placas crónica moderada-grave. En la práctica clínica habitual los fármacos biológicos suelen utilizarse tras fracaso, intolerancia o contraindicación a los fármacos sistémicos convencionales (ciclosporina, metotrexato, acitretina) y apremilast se consideraría una alternativa previa al uso de biológicos, y tras los sistémicos convencionales. Por tanto, se considera el tratamiento con DMF como una alternativa a nivel de los fármacos convencionales en primera línea.

MTX se comparó frente a fumarato en un estudio donde se evaluó el PASI75 a la semana 12. Los resultados de PASI75 fueron 19% para fumarato vs 24% para MTX, sin alcanzar significación estadística ($p=0.941$).

Se realizó una comparación indirecta entre ciclosporina y DMF (acitretina se excluyó por no tener estudios que encontrasen los criterios de inclusión establecidos). Los resultados de esta comparación indirecta mostraron que la diferencia encontrada era potencialmente relevante pero estadísticamente no significativa. Por otra parte, el RAR sobrepasó el delta existiendo más del 50% de probabilidad que la diferencia fuese clínicamente relevante. Sin embargo, debido a la amplitud del intervalo de confianza de la diferencia, resulta difícil extraer resultados fiables de esta comparación.

Otras variables

Otras variables medidas en el estudio BRIDGE fueron el PASI 50 y 90 a la semana 16, mostrando superioridad de ambas frente a placebo (PASI 50: 53,6% DMF vs 29% placebo, $p < 0.001$; y PASI 90: 18,3% DMF vs 4,7% placebo, $p < 0.001$). La calidad de vida también fue medida en este estudio, obteniendo una reducción en el DLQI a la semana 16 mayor en DMF (5,4) que en placebo (8,5), con una $p < 0.0001$.

En el estudio de fumarato vs MTX también se midió el porcentaje de pacientes que alcanzaron PASI50 y 90 a la semana 12, no obteniendo significación estadística en ninguna de ellas.

Relevancia clínica

Los resultados encontrados en el estudio BRIDGE son estadísticamente significativos a las 16 semanas de tratamiento en las co-variables principales (PASI 75 y PGA) con respecto a placebo, si bien, el resultado del estudio de fumarato frente a MTX no alcanza significación estadística.

Subpoblaciones

En el estudio BRIDGE se incluyeron pacientes tanto naive como pretratados con terapia sistémica previa.

No se observaron diferencias en subgrupos de pacientes.

SEGURIDAD

DMF presenta un perfil de seguridad aceptable, que tiene como reacciones adversas más frecuentes alteraciones gastrointestinales (diarrea, dolor abdominal y náuseas), rubefacción y linfopenia. Estas reacciones en general fueron leves. Las reacciones adversas que obligaron a interrumpir tratamiento fueron las alteraciones gastrointestinales.

En el año 2015, DMF tuvo una alerta de farmacovigilancia por **riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)**.

ADECUACIÓN

DMF es un fármaco que se administra vía oral, tres veces al día. Tanto MTX, como ciclosporina y acitretina también se administran de forma oral.

COSTE

Según los datos del informe, podemos concluir que no existen diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes en eficacia y seguridad entre dimetilfumarato, metotrexato y ciclosporina, por lo que no consideramos necesario calcular el coste eficacia incremental de dimetilfumarato frente a estos fármacos.

El coste anual adicional para Andalucía será de 8.236.447€, teniendo en cuenta que se tratarían 2248 pacientes.

9.2 Decisión

La propuesta de los autores es D-1: SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas.

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

En pacientes refractarios a metotrexato, ciclosporina y acitretina, antes de recibir tratamiento con terapia biológica.

Financiación selectiva (Nomenclátor septiembre 2018): psoriasis en placa de moderada a grave que no hayan respondido adecuadamente o sean intolerantes o tengan contraindicada o no esté recomendada la terapia sistémica convencional (metotrexato, ciclosporina y acitretina).

DMF (Skilarence) para la indicación de psoriasis moderada-severa, es un medicamento de diagnóstico hospitalario, con visado de inspección, de dispensación en farmacia comunitaria, y de aportación reducida (cíceros). El texto del visado de inspección es el siguiente: "Tratamiento de los pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que no hayan respondido adecuadamente o sean intolerantes o tengan contraindicada o no esté recomendada la terapia sistémica convencional (metotrexato, ciclosporina y acitretina)."

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Palomo Palomo C, Alegre del Rey EJ. Secukinumab en el tratamiento de psoriasis en placas de moderada a grave. Grupo GÉNESIS, Octubre 2015. Informe compartido del Grupo GENESIS-SEFH. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/> [Acceso: Enero 2018]
2. Psoriasis: Tratamiento. CADIME. Boletín terapéutico Andaluz 15. Nº1. Disponible en: http://www.cadime.es/es/boletin_terapeutico_andaluz.cfm?bid=114#.VvkHHYibspE. [Acceso: Enero 2018].
3. Ferrándiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalence of psoriasis in Spain in the age of biologics. Actas Dermosifiliogr. junio de 2014;105(5):504-9.
4. Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, de la Cueva P, Lafuente-Urrez RF, Belinchón I, et al. Directrices españolas basadas en la evidencia para el tratamiento de la psoriasis con agentes biológicos, 2013. I. Consideraciones de eficacia y selección del tratamiento. Actas Dermosifiliogr. 1 de octubre de 2013;104(8):694-709.
5. Flor García A. Et al. Actualización en el tratamiento de la psoriasis. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha (Servicio de Salud de Castilla-La Mancha). Año 2013; Vol XIV, N.º 1. Disponible en: <http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacologia/psoriasis.pdf> [Acceso: Enero 2018].
6. Puig L. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29:645-8.
7. Dauden E, Puig L, et al. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. JEADV 2016;30 (suppl.2):1-18.
8. NIHR Horizon Scanning Centre. Ixekizumab for moderate to severe chronic plaque psoriasis. University of Birmingham, Marzo 2015. Disponible en: <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated/Ixekizumab-Dec16.pdf> [Acceso: Enero 2018].
9. Cachafeiro A, Nieto Guindo P. Capítulo 30: Farmacología dermatológica. Guía Rápida de Farmacia Hospitalaria. Tomo II; 2014: 560-568.
10. Palomo Palomo C, Fénix Caballero S. Ixekizumab en el tratamiento de psoriasis en placas de moderada a grave. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Diciembre 2016.
11. Ficha técnica de Dimetilfumarato (Skilarence®). Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento [base de datos en Internet]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170824138508/anx_138508_es.pdf [Acceso: Enero 2018]
12. Ficha técnica de Acitretina. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento [base de datos en Internet]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/74726/74726_ft.pdf [Acceso: Enero 2018]
13. Ficha técnica de Ciclosporina. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento [base de datos en Internet]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/70992/70992_ft.pdf [Acceso: Enero 2018]
14. Ficha técnica de Metotrexato. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento [base de datos en Internet]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/40698/FichaTecnica_40698.html.pdf [Acceso: Enero 2018]
15. European Public Assessment Report (EPAR) de la EMA de Skilarence®. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento [base de datos en Internet]. 21 April 2017 (Procedure No. EMEA/H/C/002157/0000). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002157/WC500231109.pdf [Acceso: Enero 2018]
16. Mrowietz U, Szepietowski J.C, Loewe R et al. Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, Fumaderm® - and placebo-controlled trial (BRIDGE). British Journal of Dermatology 2017; 176 (3): 615-623.

17. ClinicalTrials.gov. LAS41008 in Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01726933> [Acceso: Enero 2018]
18. Fallah Arani S, Neumann H, Hop WC, Thio HB. Fumarates vs. methotrexate in moderate to severe chronic plaque psoriasis: a multicentre prospective randomized controlled clinical trial. *Br J Dermatol*. 2011;164(4):855-61.
19. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. Update 2015. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.13354/abstract;jsessionid=9E202047316EFF64321AC8075A8F3F73.f02t03> [Acceso: Febrero 2018]
20. Alegre Del Rey EJ, Fénix Caballero S, Castaño Lara R, Sierra García F. Evaluación y posicionamiento de medicamentos como alternativas terapéuticas equivalentes. *Med Clin (Barc)*. 2014 Jul 22;143(2):85-90.
21. Calvet et al. ¿Cómo comparar fármacos biológicos?. *Reumatología clínica* 2014; 10(6): 353-59.
22. Argimón JM. El intervalo de confianza: algo más que un valor de significación estadística. *Med Clin (Barc)* 2002;118(10):382-4.
23. Flytström I, Stenberg B, Svensson A, Bergbrant I-M. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2008 Jan;158(1):116–21.
24. Heydendael VMR, Spuls PI, Opmeer BC, de Borgie CAJM, Reitsma JB, Goldschmidt WFM, et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2003 Aug 14;349(7):658–65.
25. NICE pathways: Systemic biological therapy for psoriasis. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/resources/psoriasis-assessment-and-management-pdf-35109629621701> [Acceso: Febrero 2018]
26. NICE Technology appraisal guidance. Dimethyl fumarate for treating moderate to severe plaque psoriasis (TA475). 6 September 2017. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta475> [Acceso: Febrero 2018]
27. Steven R Feldman, MD. Treatment of psoriasis in adults. UpToDate. [base de datos en Internet]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-psoriasis-in-adults#H625584391> [Acceso: Febrero 2018]
28. Tollefson, MD et al. Incidence of psoriasis in children: a population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(6).
29. Padullés N, Notario J. Tratamiento de la psoriasis con fármacos biológicos. *Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya*. 2014. Disponible en: http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/boletin_informacion_terapeutica/documents/arxiu/BIT_v25_n10_cast.pdf [Acceso: Marzo 2018]
30. Gamo et al. Terapia biológica y psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2006;97(1):1-17.
31. Catálogo Nacional de Hospitales 2017. Estadísticas e Información Sanitaria. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/prestaciones/centrosServiciosSNS/hospitales/docs/CN_H2017.pdf [Acceso: Marzo 2018]

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 del ensayo 1102 o BRIDGE			
Ítem	Descripción	Apoyo para la valoración	Evaluación del riesgo de sesgo
Sesgo de selección			
Generación de la secuencia de aleatorización	Cita: "Patients were recruited from January 2013 and randomized to receive either LAS41008 (DMF), Fumaderm® (active comparator) or placebo in a randomization schedule of 2:2:1 for a 16-week treatment phase, with a subsequent off- treatment follow-up of up to 12 months".	Se asignaron de forma aleatorizada. Se describió el método de aleatorización de los pacientes.	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	Cita: "Randomization was performed by the investigators using an interactive web-based response system. The randomization sequence was kept concealed from the investigators during the trial". "The randomization list was drawn up for 1400 patients by SynteractHCR using blocks of 5 and no stratification factors". "The randomisation list was created by SynteractHCR using the program RANCODE version 3.6. Particularities of the randomisation sequence such as block size were stated in the randomisation list (appendix p 1)".	Asignación aleatorizada 2:2:1	Bajo riesgo
Sesgo de realización			
Cegamiento de los participantes y del personal	Cita: "Randomized, double-blind, 3-arms (Skilarence vs. active control and vs. placebo) phase III study; double dummy technique until week 3 for the 30 mg tablets. In the first 3 weeks, 30-mg dimethylfumarate tablets were used, and as the LAS41008 30-mg and Fumaderm® Initial tablets differed in colour and size, a double-dummy technique was used, with each patient also receiving one placebo tablet per tablet of LAS41008 or Fumaderm®. Subsequent uptitration was achieved using indistinguishable 120-mg tablets."	Doble ciego controlado con placebo y Fumaderm®	Bajo riesgo
Sesgo de detección			
Cegamiento de los evaluadores	Cita: "Randomized, double-blind, 3-arms (Skilarence vs. active control and vs. placebo) phase III study; double dummy technique until week 3 for the 30 mg tablets. In the first 3 weeks, 30-mg dimethylfumarate tablets were used, and as the LAS41008 30-mg and Fumaderm® Initial tablets differed in colour and size, a double-dummy technique was used, with each patient also receiving one placebo tablet per tablet of LAS41008 or Fumaderm®. Subsequent uptitration was achieved using indistinguishable 120-mg tablets."	Doble ciego	Bajo riesgo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Cita: "Randomized, double-blind, 3-arms (Skilarence vs. active control and vs. placebo) phase III study; double dummy technique until week 3 for the 30 mg tablets. In the first 3 weeks, 30-mg dimethylfumarate tablets were used, and as the LAS41008 30-mg and Fumaderm® Initial tablets differed in colour and size, a double-dummy technique was used, with each patient also receiving one placebo tablet per tablet of LAS41008 or Fumaderm®. Subsequent uptitration was achieved using indistinguishable 120-mg tablets."	Doble ciego	Bajo riesgo
Sesgo de desgaste			

<p>Manejo de los datos de resultado incompletos. (Hasta la semana 16) (Periodo de seguimiento sin tratamiento hasta los 12 meses)</p>	<p>Cita: "Overall, 839 patients were screened and 704 were randomized, with 699 receiving at least one dose of trial medication and included in the safety analysis set (Appendix S1; see Supporting Information) and 671 in the FAS (267, 273 and 131 patients in the LAS41008, Fumaderm® and placebo groups, respectively). Patients were recruited from 57 sites throughout Austria, Germany, the Netherlands and Poland. Rates of discontinuations were similar between the LAS41008 and Fumaderm® arms (37.1% and 38.5%, respectively), with the most common reasons for treatment discontinuation being occurrence of an AE in the LAS41008 (23%) and Fumaderm® arms (24%), and lack of efficacy in the placebo arm (15%).</p> <p>"The treatment phase was completed by 450 of the 699 patients and 369 of these have entered into the follow-up phase. A total of 110 patients – that means only 24.4% of those who completed the treatment phase - completed the 1-year follow-up. Common reasons given for premature study termination after completion of the treatment phase were lack of efficacy (numerically more frequent in the Fumaderm group compared to LAS41008; 32% vs. 25%), withdrawal of consent for personal reasons, and reasons within the category "other" (Informe EPAR de dimetilfumarato p. 55)".</p>	<p>De los 704 pacientes incluidos en el ensayo, hubo 249 pérdidas (699 recibieron tratamiento y fueron analizados, población FAS). En el grupo de intervención 103/280 (12 por falta de eficacia) y en los grupos control de fumaderm y placebo, respectivamente, 107/286 (9 por falta de eficacia) y 39/138 (20 por falta de eficacia). 176 (62.9% y 61.5%) y 98 (71%), en los grupos de DMF, Fumaderm y placebo, respectivamente completaron la fase de tratamiento (16 semanas). 150 (53.6%), 153 (53.5%) y 66 (47.8%), respectivamente entraron en la fase de seguimiento sin tratamiento (hasta los 12 meses). Un total de 110 (24,4%) de los que completaron la fase de tratamiento, completaron el seguimiento de 1 año. Las razones comunes para la finalización prematura del estudio después de la finalización de la fase de tratamiento fueron la falta de eficacia (numéricamente más frecuente en el grupo Fumaderm en comparación con LAS41008; 32% vs. 25%), retirada del consentimiento por motivos personales y razones dentro de la categoría " otro".</p>	<p>Bajo riesgo</p>
<p>Sesgo de notificación</p>			
<p>Notificación selectiva de resultados</p>	<p>Cita: "The results of the sub-group analyses for the two co-primary endpoints of PASI75 and PGA are depicted in the figures below...(Informe EPAR de dimetilfumarato p. 53 y p.54)".</p>	<p>Los resultados de PASI 75 y PGA a la semana 16 en pacientes asignados a DMF o placebo por subgrupos no se proporcionaron. Solo están disponibles en el</p>	<p>Riesgo poco claro.</p>

		informe EPAR de dimetilfumarato las figuras de los forest plot.	
--	--	---	--

Tabla 5.2.b.1			
Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane)			
Evaluaciones del riesgo de sesgo del ensayo de Fallah Arani et al. (Metotrexato vs Fumaratos)			
Item	Descripción (cita)	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	Cita: "All eligible patients were randomly assigned on a 1:1 basis to receive 16 weeks of treatment with either fumarates or methotrexate after all entry criteria had been met and informed consent had been obtained".	Se asignaron de forma aleatorizada. Se describió el método de aleatorización de los pacientes.	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	Cita: "All eligible patients were randomly assigned on a 1:1 basis to receive 16 weeks of treatment with either fumarates or methotrexate after all entry criteria had been met and informed consent had been obtained. Randomization could not be blinded because treatment intake differed in both groups. Randomization was performed centrally according to a computer-generated randomization list".	Asignación aleatorizada 1:1; La aleatorización no pudo ser ciega porque el esquema de dosificación era diferente para ambos grupos. La aleatorización se realizó a través de una lista generada por un ordenador.	Riesgo poco claro
Sesgo de realización			
Cegamiento de los participantes y del personal	Cita: "All eligible patients were randomly assigned on a 1:1 basis to receive 16 weeks of treatment with either fumarates or methotrexate after all entry criteria had been met and informed consent had been obtained. Randomization could not be blinded because treatment intake differed in both groups. Randomization was performed centrally according to a computer-generated randomization list. Only the research nurse, who had no contact with the patients before randomization, had insight into the allocation schedule".	Estudio abierto. Solo la enfermera de investigación, que no tuvo contacto con los pacientes antes de la aleatorización, tuvo una idea del cronograma de asignación.	Bajo riesgo
Sesgo de detección			
Cegamiento de los evaluadores	Cita: "Randomization could not be blinded because treatment intake differed in both groups. Randomization was performed centrally according to a computer-generated randomization list. Only the research nurse, who had no contact with the patients before randomization, had insight into the allocation schedule".	Estudio Abierto.	Alto riesgo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Cita: "Randomization could not be blinded because treatment intake differed in both groups. Randomization was performed centrally according to a computer-generated randomization list. Only the research nurse, who had no contact with the patients before randomization, had insight into the allocation schedule".	Estudio Abierto. Uno de los principales problemas del índice PASI es la dependencia de la subjetividad del médico que puede dar lugar a diferentes valores en un mismo paciente cuando la medición la realizan distintos médicos.	Alto riesgo
Sesgo de desgaste			
Manejo de los datos de resultado incompletos		No se encuentran	
Sesgo de notificación			
Notificación selectiva	Cita: "We evaluated adverse events known to be	No se especifican	Riesgo poco claro

de resultados	associated methotrexate or fumarates and those that the patient deemed to be relevant to the treatment. Patients had to keep a diary on all adverse events and necessary comedications. Adverse events that did not require additional medications or discontinuation of the study medication were classified as mild".	en el artículo todos los eventos adversos, solo los considerados relevantes.	
---------------	---	--	--

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

5.2.b.2 Tabla 1 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DEL ENSAYO CLÍNICO 1102 o BRIDGE.		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	NO	El comparador en el ensayo es placebo y un control activo (fumaderm). Sería adecuado como comparador una de las alternativas sistémicas disponibles para la indicación estudiada (metotrexato sería el comparador adecuado utilizado en la practica clínica, así como ciclosporina o acitretina). El medicamento Fumaderm (comparador activo), a pesar de ser recomendado en las pautas de tratamiento internacional, no está disponible en la mayoría de los países europeos, incluido España, por ello no se ha considerado la inclusión de los resultados de no inferioridad de dimetilfumarato vs. Fumaderm en el informe.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	Los resultados son estadísticamente significativos a las 16 semanas de tratamiento en las co-variables principales (PASI 75 y PGA), y en las variables secundarias de eficacia (PASI 50, PASI 90) con respecto a placebo (se demuestra la superioridad frente a placebo: objetivo primario del estudio). En la fase de tratamiento el porcentaje de pacientes con respuestas en DLQI (no hay deterioro en la calidad de vida de los sujetos) fue relevante con respecto a placebo. A los dos meses sin tratamiento (periodo de seguimiento) se mantuvo sin deterioro en la calidad de vida.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	Se han empleado como variables principales PASI 75 y PGA a la semana 16 (eficacia a corto plazo), que son variables finales que suelen usarse en la práctica clínica para evaluar la evolución y la gravedad de los pacientes con psoriasis en placa de moderada a grave. La variable utilizada para evaluar la calidad de vida (DLQI) de los pacientes es la utilizada en la práctica clínica.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	Criterios habituales en los ensayos clínicos de psoriasis en placa de moderada a grave.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	El estudio incluye tanto pacientes naive a tratamiento sistémico convencional o biológico, como previamente tratados con biológicos o sistémicos convencionales. Se trata de un estudio multicéntrico.
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	SI	Sesgo: No se especifican las dosis de mantenimiento individual de los pacientes incluidos en el ensayo que tuvieron respuesta al tratamiento con dimetilfumarato. Sesgo:

5.2.b.2 Tabla 1 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DEL ENSAYO Fallah Arani et al. (Metotrexato vs Fumaratos)		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI/NO	Aunque el comparador sería adecuado, los ésteres de ácido fumárico no están disponibles en la mayoría de los países europeos, incluido España. Consideramos adecuado en nuestro medio ciclosporina o acitretina, y actualmente dimetilfumarato (aunque en el momento de la realización del estudio no se encontraba autorizado).
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI/NO	Se demuestra que no hay diferencias estadísticamente significativas entre metotrexato y FAEs, aunque la muestra es pequeña. Los resultados de la variable secundaria de eficacia PASI 75 a la semana 20, son comparables a los resultados en el estudio BRIDGE de Skilarence a la semana 16. No se disponen de datos de la calidad de vida.

¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	La variable principal es el cambio en la media de la puntuación PASI respecto a la basal a la semana 12, aunque no es la más adecuada también analizan PASI 75 a la semana 12 y 20 que es una variable más sólida, utilizada para evaluar la eficacia en los ensayos de psoriasis.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	Criterios habituales en los ensayos clínicos de psoriasis en placa de moderada a grave.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	SI	Datos de seguridad escasos. Solo se presentan en la publicación los datos de seguridad relevantes.

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:** Cristina Palomo Palomo, Esmeralda Ríos Sánchez, Silvia Fénix Caballero.
- **Institución en la que trabaja:** Hospital Universitario Puerto Real.
- **Institución que le vincula al informe.** GHEMA.

Participación en el informe de evaluación como:

- 1-Autor/a: Cristina Palomo Palomo
- 2-Tutor/a: Esmeralda Ríos Sánchez
- 3-Revisor/a externo/a: Silvia Fénix Caballero

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 XNO

	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 XNO

	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)

Ninguno.

4. DUPILUMAB en el tratamiento de dermatitis atópica de moderada a severa en adultos candidatos a tratamiento sistémico

AUTORES:

Andrés Sánchez Ruiz
M^a Dolores Cantudo Cuenca
Emilio J. Alegre del Rey

**INFORMES DE EVALUACIÓN DE
MEDICAMENTOS**

2018

**Grupo Hospitalario de Evaluación de
Medicamentos de Andalucía**

DUPILUMAB

en el tratamiento de dermatitis atópica de moderada a severa en adultos candidatos a tratamiento sistémico

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Junio 2018

ISBN: 978-84-09-05916-4
Depósito legal: H-282-2018

ÍNDICE:

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.....	3
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud.....	3
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias	5
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares	7
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.	7
4.1 Mecanismo de acción.	7
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.	7
4.3 Posología, forma de preparación y administración ⁷	7
4.4 Utilización en poblaciones especiales ⁷	8
4.5 Farmacocinética ⁷	8
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.	9
5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada	9
5.1.b Variables utilizadas en los ensayos	9
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos	11
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados	20
5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas	22
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones	23
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas	23
5.3.b Comparaciones indirectas (CCII).....	29
5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas	29
5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia.....	29
5.4 Evaluación de fuentes secundarias	29
5.4.1 Guías de Práctica clínica	29
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes	29
5.4.3 Opiniones de expertos	29
5.4.4 Otras fuentes.....	29
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.....	30
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica	30
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos	30
6.2 Ensayos Clínicos comparativos.....	33
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad.....	33
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales.....	35
7. AREA ECONÓMICA.....	35
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental.....	35

7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados.....	36
7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios.....	38
7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital.....	40
7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.....	41
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.....	41
8.1 Descripción de la conveniencia.....	41
8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento.....	41
9. AREA DE CONCLUSIONES.....	41
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas.....	41
9.2 Decisión.....	43
9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF).....	43
9.4 Plan de seguimiento.....	43
10. BIBLIOGRAFÍA.....	44

Glosario

AAD: American Academy of Dermatology
CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use
CS: Corticosteroides; CSS: Corticosteroides sistémicos; CST: Corticosteroides tópicos
DA: Dermatitis atópica
DE: Desviación estándar
EA: Efectos adversos
EASI: Eczema Area and Severity Index
EMA: European Medicines Agency
EC: Ensayo clínico
EQ-5D: 5 dimension EuroQol
ETFAD: European Task Force on Atopic Dermatitis
FAS: Full analysis set
FDA: Food and Drug Administration
ICT: Inhibidores de la calcineurina tópicos
IGA: Investigator global assessment
IgE: Inmunoglobulina E
IL: Interleukina
IV: Intravenoso
IVRS: Interactive Voice Response System
IWRS: Interactive web Response System
HTA: Hipertensión arterial
NRS: Numerical Rating Scale
PPS: Per protocol analysis
PUVA: Ultravioleta A + psoralenos
SC: Subcutáneo
SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis
UV: Ultravioleta; UVA: Ultravioleta A; UVB: Ultravioleta B
Revisado por el Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA).

Citar este informe como: Sánchez Ruiz A, Cantudo Cuenca MD, Alegre del Rey EJ. Dupilumab en el tratamiento de dermatitis atópica de moderada a severa en adultos candidatos a tratamiento sistémico. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Febrero 2018.

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: Dupilumab

Indicación clínica solicitada: Tratamiento de dermatitis atópica moderada a severa en adultos candidatos a tratamiento sistémico

Autores/Revisores: Andrés Sánchez Ruiz, M^a Dolores Cantudo Cuenca, Emilio J. Alegre del Rey.

Tipo de informe: Original

Declaración de conflicto de Intereses de los autores: 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.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

3.1 Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico: Dupilumab

Nombre comercial: Dupixent®

Laboratorio: Sanofi-Aventis

Grupo terapéutico. Inmunosupresores. Inhibidores de la interleucina.

Código ATC: D11AH05

Vía de administración: Subcutánea

Tipo de dispensación:

Información de registro: Centralizado a nivel europeo por la EMA

Tabla 1. Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVP + IVA (1) (2)	Coste por unidad PVL + IVA (2)
Dupixent 300 mg solución para inyección en jeringa precargada	2	718735		

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Tabla 2. Descripción del problema de salud

Definición	También conocida como eccema atópico, la dermatitis atópica (DA) es una inflamación crónica no contagiosa de la piel caracterizada por intenso picor y por lesiones ecematosas recurrentes, que se suele presentar en pacientes con historia familiar de enfermedades atópicas.
Principales manifestaciones clínicas	Las principales manifestaciones son el prurito severo y la sequedad de piel, que pueden afectar a cualquier parte del cuerpo. Aparece en pliegues de codos y rodillas y en la nuca y cubre gran parte del cuerpo, especialmente en cara y cuello y siendo muy perjudicial en los ojos. Frecuentemente está asociada a elevación de la IgE (aproximadamente un 80% de los casos) y a historia familiar o personal de atopía. No han sido descritos hallazgos analíticos o histológicos, por lo que <u>el diagnóstico se basa exclusivamente en aspectos clínicos</u> . El eccema agudo se caracteriza por intensas pápulas eritematosas con prurito y vesículas con exudación, mientras que las lesiones crónicas se presentan con sequedad o pápulas endurecidas escamosas eritematosas.

	<p>Las distintas variables morfológicas incluyen los siguientes subtipos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Folicular: Caracterizado por densos agregados de pápulas. • Pruriginoso: Eritematoso, frecuentemente se presenta con nódulos indurados y pápulas excoriadas. <p>Signos comunes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hiperlinealidad de palmas de manos y plantas de pies. • Líneas de Dennie-Morgan. • Signo de Herthoge <p>En el caso del <u>adulto</u>, aproximadamente el 50% de los pacientes que adquieren DA durante la infancia, continúan presentando síntomas en la edad adulta. A menudo se producen infecciones de piel. Con el paso del tiempo, la DA se presenta con placas de liquenificación o liquen simple crónico, consistentes en un engrosamiento de la piel con aumento de su reticulado normal, consecuencia del rascado crónico¹.</p>
<p>Incidencia y prevalencia</p>	<p>Más frecuente en niños, afecta a un 5-20% de niños de la población mundial. Parece haber una mayor incidencia en áreas urbanas y países desarrollados, como Europa Occidental. En cuanto al sexo no parece haber diferencias significativas. La DA persistente se presenta en aproximadamente el 50% de los pacientes adultos diagnosticados durante la infancia.</p>
<p>Evolución / Pronóstico</p>	<p>En la patogénesis están involucrados múltiples factores, incluyendo anomalías en la barrera de la piel, defectos innatos en la respuesta inmune o alteraciones en la microbiota de la piel. La sensibilización a algún agente ambiental o alérgeno alimentario puede ser un factor que contribuya al desarrollo de la patología en subgrupos de pacientes con enfermedad severa.</p> <p>La enfermedad sigue un curso crónico con múltiples recaídas a lo largo de meses y años. Los pacientes con formas moderadas-severas no suelen sufrir remisiones sin tratamiento.</p> <p><u>Comorbilidades frecuentes:</u> infecciones de piel, rinitis alérgica, asma y alergias alimentarias, ictiosis vulgar, enfermedades oculares como queratoconjuntivitis, problemas de salud mental.</p>
<p>Grados de gravedad / Estadiaje</p>	<p>Existen 28 escalas para medir la severidad de la enfermedad, aunque no existe un "gold standard". La American Academy of Dermatology (AAD) no recomienda el uso de estas escalas en la práctica clínica diaria, ya que no fueron diseñadas con este propósito. Algunas de las más usadas son:¹</p> <p>-IGA [0-4]: Investigator global assessment: se utiliza para medir la severidad de la DA, siendo 4 el caso más grave. Tiene en cuenta el eritema, la formación de pápulas y de exudados.</p> <p>-EASI [0-72]: Eczema Area and Severity Index; informa sobre la severidad y extensión del eritema, la induración, papulación y edema, excoriaciones y liquenificación.</p> <p>-NRS [0-10]: Numerical Rating Scale; escala numérica que mide la intensidad del prurito, siendo 10 la mayor intensidad.</p> <p>El National Institute for Health and Care excellence de UK propone una guía práctica para clasificar de forma visual la severidad de los eccemas, incluyendo el impacto en la calidad de vida y en el ámbito psicosocial:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>Leve:</u> áreas de piel seca, picor poco frecuente, enrojecimiento. ➤ <u>Moderada:</u> áreas de piel seca, picor frecuente, enrojecimiento con o sin excoriación, con impacto moderado en las actividades diarias y en el bienestar psicosocial. Alteraciones del sueño. ➤ <u>Severa:</u> Áreas difusas de sequedad de piel, picor incesante, enrojecimiento que puede acompañarse de excoriación, sangrado, exudado, endurecimiento y/o alteraciones de la pigmentación, con limitación severa para realizar las actividades diarias y para el bienestar social y pérdida del sueño.
<p>Carga de la enfermedad</p>	<p>En España en 2012 se produjeron 5.749 ingresos hospitalarios por dermatitis atópica o estados relacionados. De ellos, 3.928 correspondían a niños menores de 15 años y 1.253 a menores de un año.²</p>

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

Según la **American Academy of Dermatology (AAD)** los tratamientos disponibles incluyen medidas no farmacológicas (baños, cremas...), fármacos tópicos como corticosteroides tópicos (CST) e inhibidores de la calcineurina (IC) y fototerapia y fármacos sistémicos. Las guías recomiendan la terapia sistémica para pacientes en los que con una adecuada terapia tópica no se han logrado controlar los signos y síntomas de la enfermedad y para pacientes en los que su estado clínico, físico y/o psicológico esté muy afectado por la DA. Estas terapias sistémicas incluyen corticosteroides sistémicos (CSS), ciclosporina, azatioprina, metotrexato y micofenolato de mofetilo. La AAD recomienda sin embargo evitar el uso de CSS excepto para tratamientos a corto plazo.

La AAD recomienda ajustar las dosis de los agentes inmunomoduladores a la mínima eficaz una vez se logra una respuesta mantenida. Se deberán usar terapias coadyuvantes para así poder utilizar la mínima dosis de fármaco sistémico durante el menor tiempo posible.

Para el **Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)**, los CSS solo se deben utilizar a corto plazo, debido a la severidad de sus efectos adversos (glaucoma, edema, ganancia de peso, HTA, cataratas, hiperglucemia, osteoporosis, infecciones...). Otro inmunosupresor sistémico utilizado es la ciclosporina, fármaco con aprobación para DA en muchos países de la UE (también conlleva importantes reacciones adversas como la posibilidad de desarrollo de cáncer de piel y requiere monitorización).

European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD):

- Los CST superpotentes (grupo IV) no deben utilizarse debido a sus efectos adversos. Para el tratamiento de rutina de los brotes son suficientes 3-6 días de aplicación de CST.
- Los inhibidores de la calcineurina tópicos (ICT), tacrolimus y pimecrolimus, han mostrado efectos positivos antiinflamatorios y antipruríticos, con menos efectos adversos que los CST, como la atrofia de la piel. La potencia antiinflamatoria de tacrolimus 0,1% es similar a un CST de potencia intermedia, siendo este último más activo que pimecrolimus 1%. Los ICT son seguros, teniendo la ventaja de poder utilizarse en áreas de la piel más sensibles como párpados o área genital, sin inducir atrofia.
- Fototerapia: Buena opción para mejorar las lesiones, el prurito y con ello el insomnio, con periodos de remisión de hasta 6 meses y sin efectos adversos de importancia documentados a corto plazo. Puede contribuir a reducir las dosis de antiinflamatorios tópicos y disminuir la colonización bacteriana. La fototerapia no está indicada en el estado agudo de la enfermedad, sí para las formas crónicas, pruríticas y liquenificadas. La fototerapia con UV se puede combinar con la administración oral o tópica de fármacos fotosensibilizantes. Sin embargo, la fotoquimioterapia no es la primera opción debido a la carcinogenicidad.
- Otros tratamientos coadyuvantes: Inmunoterapia alérgeno-específica, antihistamínicos, terapia antibacteriana y antimicótica, antivirales.
- Terapia antiinflamatoria sistémica: No es habitual la resistencia a los tratamientos tópicos si estos han sido correctamente aplicados, por lo que la utilización de inmunosupresores vía oral debe restringirse a casos severos. La terapia sistémica puede contribuir a reducir las dosis de CST. Antes de comenzar el tratamiento sistémico es importante excluir otros factores desencadenantes como dermatitis de contacto o alergias tipo I mediante test de alergia.
 - Corticosteroides: sólo se deben usar durante cortos periodos de tiempo (unas semanas) en exacerbaciones (metilprednisolona a dosis máxima de 0,5 mg/kg/día 1-2 semanas y reducir progresivamente durante un mes).
 - Ciclosporina A: Es considerada primera línea en pacientes que requieran terapia inmunosupresora sistémica. Se dosifica a 3-5 mg/kg/día, en dos tomas diarias y realizándose reducción de dosis durante 6 semanas posteriormente. Tiene un índice terapéutico estrecho y la monitorización debe ser estrecha. Normalmente la duración del tratamiento es de 3 meses a 1 año.
 - Azatioprina: Los datos de eficacia y seguridad a largo plazo son escasos y deben ser extrapolados de su indicación en trasplante. Se recomienda una dosis de inicio de 50

- mg/día en adultos, durante 1-2 semanas. Esta dosis puede ser incrementada a 2-3 mg/kg/día en función de la evolución y de los efectos adversos.
- Metotrexato: Disponible vía oral y subcutánea. Posee una eficacia similar a azatioprina. Se usa a dosis de 25mg/semana en adultos y generalmente es bien tolerado, aunque es hepatotóxico y teratogénico. Cada ciclo debe seguirse de administración de ácido fólico.
 - Micofenolato de mofetilo: Tan efectivo como ciclosporina A en el tratamiento de mantenimiento, se usa a 2g/día (1440mg/día el micofenolato sódico). El perfil de seguridad es aceptable, a pesar de ser teratogénico, lo que lo hace una alternativa válida (aunque sin indicación aprobada) en DA severa.
 - Alitretinoína: También teratogénica, es efectivo en DA severa de manos y debe ser usado en pacientes que no respondan a CST. Estos datos han sido demostrados con un ensayo de 1032 pacientes (Estudio BACH; Benefit of Alitretinoin in Chronic Hand Dermatitis).
 - Apremilast: En el ensayo clínico (EC) recientemente publicado por Samrao A. et al, se vio que apremilast lograba mejoría en la reducción del EASI y el prurito, así como en la calidad de vida tras 3 y 6 meses.
 - Inmunoglobulinas IV: Deben ser consideradas como último recurso en DA severa en niños.
 - Terapias biológicas: En 2015 no había sido aprobado ningún medicamento biológico para la DA.
 - Omalizumab: Muestra un descenso significativo del SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD), pero estudios randomizados a doble ciego no han demostrado mejoría clínica significativa. La combinación de omalizumab con inmunoglobulinas IV o rituximab en casos severos de DA sí ha demostrado mejorías significativas y efecto a largo plazo.

Dupilumab en monoterapia induce una rápida y marcada mejoría de los síntomas de DA, incluyendo el prurito. Los pacientes tratados experimentaron una menor incidencia de efectos adversos y de infecciones comparando con placebo a 12 meses.

Algunos autores sitúan a la ciclosporina como primera línea en terapias a corto plazo, azatioprina como segunda y metotrexato como tercera³. Roekvisch et al. afirman que solo se puede asumir una recomendación fuerte en el caso de la ciclosporina a corto plazo y que hay limitaciones metodológicas en la mayoría de los ensayos clínicos, lo que dificulta la realización de un metaanálisis. Esta revisión concluye que se deben reservar los agentes biológicos para pacientes que no respondan a las terapias sistémicas anteriormente mencionadas.

En la base de datos **UP TO DATE** se comentan las tres terapias principales disponibles actualmente para el tratamiento en pacientes con enfermedad moderada-severa:

- Fototerapia: Las opciones incluyen PUVA (UVA + psoralenos), UVA de amplio espectro, UVB de amplio espectro, UVA+UVB, UVB de espectro reducido y UVA1. Se prefiere UVB sobre los demás tipos de fototerapia, administrando 3 veces por semana. Los CST pueden continuarse si es necesario y pueden ser necesarios emolientes adicionales. En una revisión sistemática se evaluaron 19 ensayos aleatorizados que incluían 905 pacientes, se demostró que una dosis media de UVA1 de (30 a 60 J/cm²) y UVB de espectro reducido eran más efectivos que otros tipos de fototerapia.
- Ciclosporina oral: a dosis de 3/5 mg/kg/día durante 6 semanas y reducción posterior hasta mantenimiento, hasta un año máximo de duración. En una revisión sistemática³ de 34 ensayos aleatorizados que incluía 1653 pacientes ciclosporina fue más efectiva que placebo en 5 estudios en tratamientos de corta duración (10 días-8 semanas). En ensayos frente a otras alternativas, ciclosporina consiguió superioridad frente a prednisolona, inmunoglobulinas IV y fototerapia con UVA/UVB. Dosis mayores (5 mg/kg/día) supusieron respuestas más rápidas.
- Dupilumab: Los resultados de los estudios indican que puede ser una buena alternativa a largo plazo, aunque los resultados a las 16 semanas muestran una mejoría casi completa de la enfermedad en un número relativamente pequeño de pacientes. La eficacia a largo plazo fue evaluada en el estudio CHRONOS.

En Andalucía existen resoluciones extensivas que concluyen que existe suficiente evidencia de uso para algunas alternativas a dupilumab o ciclosporina. En concreto, existe una resolución para micofenolato de mofetilo⁴ y otra para tacrolimus⁵ que autorizan, el visado de recetas, con carácter excepcional, en la indicación de dermatitis atópica severa (fuera de ficha técnica), con el requisito de que el paciente tenga un SCORAD>40, refractariedad a corticoides y al menos a otro tratamiento inmunosupresor de elección. Por ello serían otras opciones de tratamiento a valorar.

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Alternativas disponibles en el Hospital para la misma indicación.

Tabla 3. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares			
Nombre	Dupilumab	Ciclosporina	Fototerapia
Presentación	Dupixent 300 mg solución para inyección en jeringa precargada	Cápsulas blandas 25 mg, 50 mg, 100 mg	-
Posología	600 mg al inicio y después 300 mg cada dos semanas	2,5-5 mg/kg/día (reducción de dosis gradual tras control de enfermedad)	Variables (aumento gradual hasta 2000 to 5000 mJ/cm ²) 3-5 sesiones semanales.
Indicación aprobada en FT	DA moderada-severa en pacientes candidatos a terapia sistémica	DA severa en pacientes en quienes la terapia convencional es inadecuada o ineficaz	-
Efectos adversos	Conjuntivitis, blefaritis, sequedad de ojos, herpes oral	Infecciones, neoplasias, Hipertensión, etc.	Picor, sequedad de piel. A largo plazo puede producir cáncer
Utilización de recursos	-	-	-
Conveniencia	Necesidad de adiestramiento del paciente para autoadministración	Monitorización estrecha	Varias sesiones por semana
Otras características diferenciales	Evaluado a corto y largo plazo (52 semanas en estudio CHRONOS)	5 Estudios frente a placebo, a corto plazo (8 días-10 semanas). Indicación aprobada en muchos países de la UE	-

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humano IgG4 que inhibe la señalización de IL-4 e IL-13. Inhibe la señal de IL-4 vía el receptor Tipo I (IL-4R α / γ c) e inhibe la señalización de ambos, IL-4 e IL-13, vía el receptor de Tipo II (IL-4R α /IL-13R α)⁶.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

FDA [28/03/2017]: Tratamiento en adultos de dermatitis atópica moderada-severa en aquellos casos en los que la enfermedad no es controlada adecuadamente con la prescripción de terapias vía tópica o cuando estas terapias no están recomendadas. Dupilumab se puede usar con o sin corticosteroides.

EMA [27/09/2017]: Tratamiento de dermatitis atópica moderada a severa en adultos candidatos a tratamiento sistémico.⁶

AEMPS [20/10/2017]: Tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos que son candidatos a tratamiento sistémico.⁷

4.3 Posología, forma de preparación y administración⁷

Posología: Una dosis de inicio de 600 mg (dos inyecciones SC de 300 mg), seguida de 300 mg bisemanales. Se pueden usar CST. Los IC también se pueden usar, pero sólo en las áreas con problemas, como cara, cuello o áreas genitales.

Si se ha olvidado una dosis, administrar la misma tan pronto como sea posible. A continuación, seguir la dosificación según la pauta establecida.

Se debe considerar la discontinuación del tratamiento en pacientes que no hayan presentado respuesta a las 16 semanas. Algunos pacientes con respuesta parcial inicial pueden mejorar posteriormente con el tratamiento continuado después de 16 semanas.

Forma preparación: Jeringa precargada de 2 ml. Si el profesional sanitario lo considera oportuno, el paciente se puede autoinyectar el fármaco o bien se lo puede administrar el cuidador. Se debe asegurar que los pacientes y/o cuidadores reciben la formación adecuada sobre la preparación y administración.

Administración: Inyección subcutánea en el muslo o abdomen, evitando el área de unos 5 cm alrededor del ombligo. Si alguien le administra la inyección, también se puede usar la parte superior del brazo. Para la dosis inicial de 600 mg, administrar dos inyecciones de 300 mg en diferentes lugares de inyección de forma consecutiva. Se recomienda rotar el lugar de la inyección con cada inyección. No se debe inyectar en la piel sensible, dañada o con hematomas o cicatrices.

4.4 Utilización en poblaciones especiales⁷

Mayores de 65 años: No se observaron diferencias en seguridad o eficacia en los estudios realizados. Sin embargo, debido al reducido número de pacientes mayores de 65 que participaron en los ensayos clínicos, no se puede afirmar con seguridad que la respuesta sea la misma que en pacientes menores de 65. No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal: No se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se dispone de datos muy limitados en pacientes con insuficiencia renal grave

Insuficiencia hepática: No hay datos disponibles.

Pediatría: No hay datos disponibles.

Peso corporal: las concentraciones valle fueron menores en pacientes con mayor peso, sin encontrarse diferencias significativas en la eficacia. No se requieren ajustes de dosis.

4.5 Farmacocinética⁷

Absorción: Después de una dosis única por vía subcutánea (s.c.) de 75-600 mg de dupilumab, el tiempo medio hasta la concentración máxima en suero (t_{máx}) fue 3-7 días. La biodisponibilidad absoluta de dupilumab tras una dosis s.c. es del 64%, determinada por un análisis farmacocinético (FC) de la población. Las concentraciones en estado estacionario se alcanzaron en la semana 16 después de la administración de la dosis inicial de 600 mg y la dosis de 300 mg cada dos semanas. En los ensayos clínicos, la media ± DE media de las concentraciones en estado estacionario osciló entre 73,3 ± 40,0 µg/ml y 79,9 ± 41,4 µg/ml para la dosis de 300 mg administrada cada dos semanas.

Distribución: Se estimó un volumen de distribución de dupilumab de aproximadamente 4,6 l, lo que indica que dupilumab se distribuye principalmente en el aparato circulatorio.

Biotransformación: No se llevaron a cabo estudios específicos del metabolismo porque dupilumab es una proteína. Se espera que dupilumab se degrade a pequeños péptidos y aminoácidos individuales.

Eliminación: mediada paralelamente a través de vías lineales y no lineales. En concentraciones más altas, la eliminación de dupilumab ocurre principalmente a través de una vía proteolítica no saturable, mientras que en concentraciones más bajas, predomina la eliminación no lineal saturable de IL-4R α mediada por células diana.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMA y del informe CDER de la FDA.

En los mismos se describen 3 ensayos pivotaes fase III (CHRONOS, SOLO-1, SOLO-2). En todos los casos se trata de ensayos randomizados doble ciego controlados con placebo en los que se evalúa dupilumab en adultos con DA moderada-severa que han presentado una respuesta inadecuada a corticosteroides tópicos (CHRONOS)⁸ o a terapia tópica (SOLO-1, SOLO-2)⁹.

En el caso de CHRONOS se evalúa la respuesta a un año y en SOLO-1 y SOLO-2 a 16 semanas, teniendo estos últimos idéntico diseño.

En fecha 05/09/17 se realizó búsqueda bibliográfica en Medline y Embase. Se dispone de 3 ensayos clínicos pivotaes fase 3 publicados (CHRONOS, SOLO-1, SOLO-2). Estos fueron los estudios considerados para realizar la evaluación.

Clinicaltrials.gov:

Algoritmo de búsqueda (07/11/2017): *Dupilumab AND Atopic dermatitis AND Phase III*. Se obtuvieron 8 resultados, de los cuáles se incluyen:

- NCT02277769: Fase 3. Resultados a las 16 semanas SOLO 2
- NCT02277743: Fase 3. Resultados a las 16 semanas SOLO 1
- NCT02260986: Fase 3. Resultados a las 52 semanas CHRONOS

Se excluyen:

- NCT02395133: SOLO-CONTINUE. Estudio de extensión.
- NCT02755649: Dermatitis atópica severa no controlada con ciclosporina oral o contraindicada. Completado. Resultados no publicados.
- NCT02612454: Reclutamiento. Pacientes pediátricos entre 6 meses y 11 años de edad con DA severa.
- NCT01949311: Reclutamiento. Estudio abierto.
- NCT03054428: Reclutamiento. Pacientes ≥ 12 a < 18 años con DA moderada o severa.

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Tabla nº 4. Variables empleadas en el ensayo clínico CHRONOS			
EFICACIA	Enunciado (1)	Descripción (2)	Variable intermedia o final (3)
Variable principal	Eficacia a las 16 semanas (2 covariables primarias)	Proporción de pacientes con IGA 0/1 [0-4] y 2 o más puntos de reducción de IGA a las 16 semanas.	Final
		Proporción de pacientes que consiguen un 75% de mejora en EASI (EASI-75) [0-72] a las 16 semanas.	
Variable secundaria	IGA a las 52 semanas	Proporción de pacientes que logran IGA 0/1 y 2 o más puntos de reducción de IGA a las 52 semanas.	Final
Variable secundaria	EASI 75 a las 52 semanas	Proporción de pacientes que logran EASI 75 a las 52 semanas.	Final
Variable secundaria	NRS [0-10] (escala numérica de picor)	Proporción de pacientes con mejora en la escala NRS de 4 puntos o más desde el punto de partida a la semana 2, 4, 16, 24 y 52 y de 3 puntos o más desde el punto de partida a las semanas 16 y 52.	Final

Variable secundaria	Porcentaje de cambio en NRS	Porcentaje de cambio en la escala NRS a las 16 y 52 semanas.	Final
Otras variables secundarias	-	-Porcentaje de cambio a las 16 y 52 semanas en EASI, SCORAD, GISS y NRS (este último también a las 2 semanas). -Cambio a las 16 y 52 semanas en NRS, área de superficie corporal afectado, POEM, HADS y DLQI. -Proporción de días sin medicación para la DA. -Tasa de incidencia de brotes (ej. empeoramiento de la DA requiriendo reinserción, escalado o intensificación de tratamiento hasta semana 52).	Finales
Otras variables de eficacia post-hoc	-	-Variación media en EASI a las 16 y 52 semanas y proporción de pacientes que logran una mejora del 50% o 90% (EASI-50, EASI-90) a las 16 y 52 semanas. -Mejora en IGA de 2 o más puntos. -Reducción en POEM de 4 o más puntos en pacientes que partían de POEM=4 o superior. -Reducción en DLQI de 4 o más puntos en pacientes que partían de DLQI=4 o superior. -Proporción de pacientes con HADS-A y HADS-D menor de 8 en pacientes que partían de puntuaciones iguales o superiores a 8.	Finales
SEGURIDAD	Enunciado (1)	Descripción (2)	Variable intermedia o final (3)
Variable principal	Tasa de efectos adversos	Efectos adversos (codificados usando el Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA, versión 18,0), efectos adversos graves, datos de laboratorio, signos vitales y ECG durante las 52 semanas.	Final

(1) Definición abreviada de la variable (nombre que ha recibido en el ensayo)

(2) Descripción detallada de la variable. En caso de expresarse en escalas de puntuación numéricas es importante indicar la extensión (ej. escala de 1 a 100). Si se expresa en categorías, indicar el número de categorías

(3) En caso de ser intermedia definir si es predictiva, no predictiva, parcialmente predictiva o desconocida.

Tabla nº 5. Variables empleadas en los ensayos clínicos SOLO-1 y SOLO-2			
EFICACIA	Enunciado (1)	Descripción (2)	Variable intermedia o final (3)
Variable principal	IGA a las 16 semanas	Proporción de pacientes con IGA=0/1 y con una reducción del mismo de al menos 2 puntos a la semana 16.	Final
Variable secundaria	EASI-75 a las 16 semanas	Proporción de pacientes que logran una mejora del 75% en el EASI (EASI-75) a las 16 semanas. (identificado como covariable primaria por las Autoridades Reguladoras de la Unión Europea y Japón).	Final
Variable secundaria	Mejora de NRS [0-10] (escala numérica de picor)	Proporción de pacientes con una mejora en el NRS medio semanal de al menos 4 puntos a las 2, 4, y 16 semanas o de al menos 3 puntos a las 16 semanas	Final
Variable secundaria	Porcentaje de cambio en NRS	Porcentaje medio de cambio en la escala NRS a las 16.	Final
Otras variables secundarias	-	-Porcentaje medio de cambio a las 16 semanas en EASI, SCORAD, GISS y a las 2 semanas en NRS. -Proporción de pacientes que alcanzan una mejora del EASI de al menos el 50% (EASI-50) o del 90% (EASI-90) a las 16 semanas. -Variación media a las 16 semanas del NRS, área de superficie corporal afectada, DLQI,	Final

		POEM y HADS.	
Otras variables de eficacia preespecificadas	-	-Proporción de pacientes con una mejora de al menos 4 puntos a las 16 semanas en DLQI y POEM. -Proporción de pacientes con HADS-A y HADS-D menores a 8 a las 16 semanas en pacientes que estuvieran al inicio en valores de al menos 8 puntos.	Final
SEGURIDAD	Enunciado (1)	Descripción (2)	Variable intermedia o final (3)
Variable principal	Tasa de efectos adversos durante las 16 semanas.	Efectos adversos, efectos adversos graves, efectos adversos que conllevaron discontinuación del tratamiento.	Final

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 6. Resultados de eficacia ensayo R668-AD-1224 (CHRONOS)⁸

Referencia: Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. Blauvelt et al. The Lancet, 2017 Jun 10;389(10086):2287-2303

-Nº de pacientes: 740

-Diseño: Estudio fase III randomizado (3:1:3) doble ciego controlado con placebo, multicéntrico, de grupos paralelos. El periodo de estudio fue de 64 semanas (52 de tratamiento y 12 de seguimiento).

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Dupilumab 300 mg cada dos semanas más CST (n=106) vs dupilumab 300 mg semanal más CST (n=319) vs placebo semanal más CST (n=315).

-Criterios de inclusión: Edad ≥18 años, dermatitis atópica desde al menos 3 años antes del screening diagnosticada de acuerdo a los criterios de consenso de la American Academy of Dermatology (AAD)², historia de inadecuada respuesta a corticosteroides tópicos de media o alta potencia en los 6 meses previos (con o sin inhibidores de la calcineurina tópicos) o de tratamiento sistémico o ambos, IGA ≥3 [0-4], EASI≥16, porcentaje de área de superficie corporal afectada mayor al 10%, NRS medio ≥3, aplicación de hidratantes al menos dos veces al día en los 7 días previos a la randomización.

-Criterios de exclusión: infección crónica o activa, incluyendo hepatitis B, C o VIH, historia de inmunosupresión, presencia de comorbilidades en la piel, uso frecuente de camas de bronceado, historia de cáncer, infecciones parasitarias activas y otras enfermedades graves que puedan afectar a la participación del sujeto en el estudio. Pacientes que no puedan utilizar de forma segura CST por reacciones adversas o en los que más del 30% de la superficie lesionada se sitúa en zonas delicadas que no se pueden tratar con CST de potencia media o alta.

-Pérdidas: Sujetos que no completaron el estudio en la semana 52: 13 (dupilumab bisemanal), 40 (dupilumab semanal), 90 (placebo).

-Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar. Imputación múltiple (MI) con un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA). Full analysis set (FAS) con todos los pacientes randomizados. Se realizó también análisis por protocolo (PPS) como apoyo, excluyendo pacientes con violaciones mayores del protocolo. Para cada comparación ambas covariables principales tenían que ser estadísticamente significativas para declarar al grupo tratamiento superior a placebo.

- Cálculo de tamaño muestral: El tamaño muestral se eligió con el objetivo de caracterizar el perfil de seguridad a largo plazo de dupilumab. Cada una de las comparaciones de las dos ramas de tratamiento con la rama control se realizaron con una potencia del 99% (alfa de dos colas=0.025 cada comparación) para detectar una diferencia del 29% entre dupilumab y placebo en IGA a las 16 semanas, asumiendo tasas de respuesta del 38% (dupilumab) y del 15% (placebo). Para el EASI-75 el tamaño muestral también tiene un poder del 99%, asumiendo tasas de respuesta en la semana 16 de 58% (dupilumab) y de 15% (placebo).

Resultados

Covariables principales, semana 16	Dupilumab 300 mg/2 semanas + CST N (106)	Dupilumab 300 mg/ semana + CST N (319)	Placebo + CST N (315)	RAR (IC 95%)	p	NNT (IC95%)
Covariable principal IGA 0/1 y ≥2 puntos de reducción (semana 16)	41 (38,7%)	125 (39,2%)	39 (12,4%)	Dupilumab bisemanal vs placebo: 26% (16-36) Dupilumab semanal vs placebo: 27% (20-33)	p<0.0001	3,8 (2,8-6,1) 3,7 (3,0-4,9)
Covariable principal EASI 75 (semana 16)	73 (68,9%)	204 (63,9%)	73 (23,2%)	Dupilumab bisemanal vs placebo: 46% (36-56) Dupilumab semanal vs placebo: 41% (34-48)	p<0.0001	2,2 (1,8-2,8) 2,4 (2,1-2,9)
Variables secundarias, semana 52	Dupilumab 300 mg/2 semanas + CST N (89)	Dupilumab 300 mg/ semana + CST N (270)	Placebo + CST N (264)	RAR (IC 95%)	p	NNT (IC95%)
IGA 0/1 y ≥2 puntos de reducción (semana 52)	32 (36,0%)	108 (40,0%)	33 (12,5%)	Dupilumab bisemanal vs placebo: 23% (13-34) Dupilumab semanal vs placebo: 28% (20-35)	p<0.0001	4,2 (2,9-7,8) 3,6 (2,9-4,9)

EASI 75 (semana 52)	58 (65,2%)	173 (64,1%)	57 (21,6%)	Dupilumab bisemanal vs placebo: 44% (33-55)	p<0.0001	2,3 (1,8-3,1)
				Dupilumab semanal vs placebo: 42% (35-50)		2,3 (2,0-2,9)
Proporción de pacientes con mejora de ≥4 puntos en NRS (semana 52)	51,2% (44/86)	39,0% (97/249)	12,9% (32/249)	Dupilumab bisemanal vs placebo: 22% (14-31)	p<0.0001	4,4 (3,2-7,4)
				Dupilumab semanal vs placebo: 17% (11-23)		6 (4,4-9,4)
Proporción de pacientes con mejora de ≥3 puntos en NRS (semana 52)	55,7% (49/88)	42,9% (112/261)	16% (40/256)	Dupilumab bisemanal vs placebo: 22% (13-31)	p<0.0001	4,4 (3,2-7,5)
				Dupilumab semanal vs placebo: 17% (10-23)		6,0 (4,4-9,6)
Porcentaje medio de variación en NRS (semana 52)	-56,2% (4,38)	-54,4% (2,60)	-27,1% (2,66)		p=0.0001	

El tratamiento de rescate, consistente en cualquier tratamiento aprobado incluyendo fármacos tópicos o sistémicos o fototerapia, se podía usar tras la semana 2. El día 1 los pacientes de la rama tratamiento reciben una dosis de dupilumab de carga de 600 mg. A partir de ese día todos los pacientes utilizan CST de potencia media o baja una vez al día o IC si necesario (todo esto hasta control de los síntomas, después se reducía y suspendía, tratando de nuevo si había recaída).

Tras la semana 2 los pacientes podían recibir si era necesario CST de potencia alta, pudiendo continuar en el estudio. Si este rescate consistía en tratamiento sistémico o fototerapia, el estudio para ese paciente se debía detener, pero podía continuar tras un periodo de lavado de 5 vidas medias (1 mes si fototerapia). Los pacientes que recibían tratamiento de rescate se consideraban no respondedores de cara al análisis estadístico”

En la tabla 7, observamos que el 8% y el 3% de los pacientes de los grupos de tratamiento bisemanal y semanal, respectivamente, tuvieron que ser rescatados con terapia sistémica, frente a un 13% en el grupo placebo.

Rescue therapy — % (n)	Placebo qw+TCS (n=315)	Dupilumab 300 mg q2w+TCS (n=110)	Dupilumab 300 mg qw+TCS (n=315)
Patients with any rescue medication	52 (164)	16 (18)	17 (55)
Topical corticosteroids	47 (148)	15 (16)	16 (51)
Systemic rescue treatment	13 (42)	8 (9)	3 (9)
Phototherapy	1 (3)	2 (2)	<1 (1)

q2w=every 2 weeks; qw=weekly; TCS=topical corticosteroids.

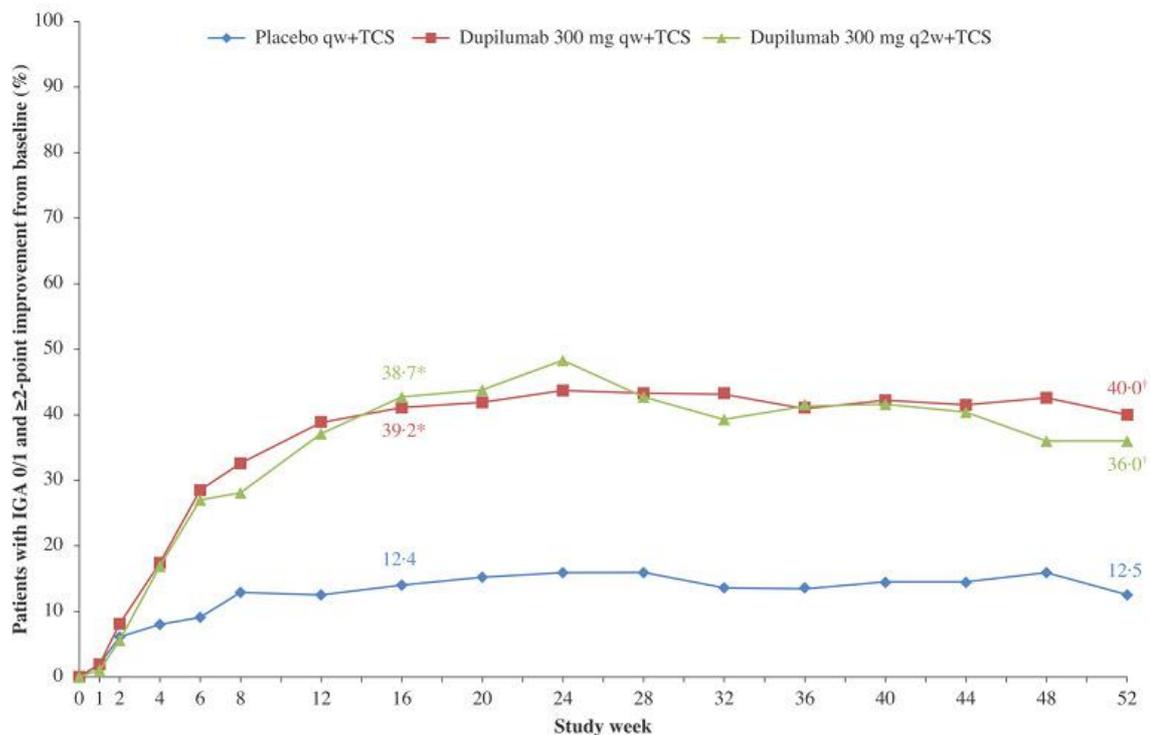
Tabla 7: Proporción de pacientes con tratamiento de rescate durante las 52 semanas de tratamiento (safety análisis set).⁸

A continuación, en la tabla 8, se muestra la proporción de días libres de medicación de rescate respecto del total de días de observación, no se dispone del dato de número de recaídas por paciente ni se conoce cuándo se produjeron las mismas.

	Week 16 (unless otherwise specified)			Week 52		
	Placebo qw plus TCS (n=315)	Dupilumab 300 mg q2w plus TCS (n=106)	Dupilumab 300 mg qw plus TCS (n=319)	Placebo qw plus TCS (n=264)	Dupilumab 300 mg q2w plus TCS (n=89)	Dupilumab 300 mg qw plus TCS (n=270)
(Continued from previous page)						
Other secondary outcomes						
Proportion of patients with AD flares through week 52†	NA	NA	NA	41% (130)	14% (15); p<0.0001§	13% (40); p<0.0001§
Difference vs placebo plus TCS (95% CI)*	..	NA	NA	..	-28 (-36.04 to -19.23)	-29 (-35.14 to -22.01)
Proportion of topical TCS/TCI and systemic rescue medication-free days	7 (18.5)	12 (27.6); p=0.08 (NS)	16 (28.9); p<0.0001§	11 (23.7)	17 (30.1); p=0.07 (NS)	23 (33.7); p<0.0001§

Tabla 8: Proporción de días libres de medicación de rescate.⁸

En la figura 1 se presenta un diagrama tomado del apéndice publicado del estudio que muestra la evolución a lo largo de las semanas de la proporción de pacientes que alcanzan cifras objetivo de reducción de IGA. No existen diferencias estadísticamente significativas entre las semanas 16 y 52. Hay que tener en cuenta además que en este análisis solo se incluyeron los pacientes que habían completado las 52 semanas de tratamiento (FAS).



Study week	1	2	4	6	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Dup qw (n=270)	5	22	47	77	88	105	111	113	118	117	117	111	114	112	115	108
Dup q2w (n=89)	1	5	15	24	25	33	38	39	43	38	35	37	37	36	32	32
Placebo (n=264)	5	16	21	24	34	33	37	40	42	42	36	36	38	38	42	33

*p < 0.0001, dupilumab+TCS vs placebo (FAS). †p < 0.0001, dupilumab+TCS vs placebo (FAS-52). FAS=full analysis set; FAS-52=patients in the full analysis set who had completed 52 weeks of treatment and were evaluated for efficacy outcomes by the cut-off date for FDA submission; FDA=Food and Drug Administration; IGA=Investigator's Global Assessment; q2w=every 2 weeks; qw=weekly; TCS=topical corticosteroids.

Figura 1: Proporción de pacientes que alcanzan objetivo IGA 0/1 y 2 o más puntos de reducción.⁸

En cuanto a subgrupos, no parece haber diferencias de eficacia reseñables, si bien el tamaño de algunos de estos subgrupos es reducido, especialmente el grupo de mayores de 65 años. Esta misma conclusión se puede extraer también de los datos de SOLO-1 y SOLO-2, comentados posteriormente.

Randomized	Study 1224		
	319	106	315
Gender			
Female	55/128 (43%)	17/44 (39%)	15/122 (12%)
Male	70/191 (37%)	24/62 (39%)	24/193 (12%)
Age			
<65	120/306 (39%)	37/101 (37%)	38/306 (12%)
≥65	5/13 (38%)	3/5 (60%)	1/9 (11%)
Race			
White	87/208 (42%)	32/74 (43%)	33/208 (16%)
Black	6/13 (46%)	2/2 (100%)	4/19 (21%)
Asian	30/89 (34%)	7/29 (24%)	2/83 (2%)
Other	2/9 (22%)	0/1 (0%)	0/5 (0%)

Tabla 9: IGA por subgrupos⁸

Tabla 10. Resultados de eficacia ensayo R668-AD-1334 (SOLO 1)⁹

Referencia: Simpson EL et al. N Engl J Med. 2016 Dec 15;375(24):2335-2348. Epub 2016 Sep 30.

-Nº de pacientes: 671

-Diseño: Estudio fase III randomizado (1:1:1) doble ciego controlado con placebo, multicéntrico. El periodo de tratamiento fue de 16 semanas más 12 de seguimiento.

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Dupilumab 300 mg cada dos semanas (n=224) vs dupilumab 300 mg semanal (n=223) vs placebo semanal (n=224).

-Criterios de inclusión: Edad ≥18 años, dermatitis atópica desde al menos 3 años antes del screening diagnosticada de acuerdo a los criterios de consenso de la American Academy of Dermatology (AAD), historia de inadecuada respuesta a corticosteroides tópicos de media o alta potencia en los 6 meses previos (con o sin inhibidores de la calcineurina tópicos) o de tratamiento sistémico o ambos, IGA ≥3 [0-4], EASI≥16, porcentaje de área de superficie corporal afectada mayor al 10%, NRS medio ≥3, aplicación de hidratantes al menos dos veces al día en los 7 días previos.

-Criterios de exclusión: Infección crónica o activa, incluyendo hepatitis B, C o VIH, historia de inmunosupresión, presencia de comorbilidades en la piel, uso frecuente de camas de bronceado, historia de cáncer, infecciones parasitarias activas y otras enfermedades graves que puedan afectar a la participación del sujeto en el estudio. Tratamiento con CST o IC en la semana previa al inicio. Pacientes que no puedan utilizar de forma segura CST por reacciones adversas o en los que más del 30% de la superficie lesionada se sitúa en zonas delicadas que no se pueden tratar con CST de potencia media o alta.

-Pérdidas: Sujetos que no completaron el estudio en la semana 52: 7,1% (dupilumab bisemanal), 11,7% (dupilumab semanal), 17,9% (placebo).

-Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar. Imputación múltiple (MI) con un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA)

- Cálculo de tamaño muestral: Para detectar una diferencia del 29% en IGA a las 16 semanas, asumiendo tasas de respuesta del 38% (dupilumab) y del 9% (placebo) se requerían 55 sujetos en cada grupo para lograr una potencia del 90% (alfa de dos colas=0.025). El tamaño muestral fue ampliado a 200 sujetos por grupo, con lo que el estudio tiene un 99% de potencia en las comparaciones entre placebo y cada rama de tratamiento. Este tamaño muestral también proporciona un 99% de potencia para detectar una diferencia del 43% en EASI a las 16 semanas.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Dupilumab 300 mg/ 2 semanas N (224)	Dupilumab 300 mg/ semana N (223)	Placebo N (224)	RAR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
Variable principal IGA 0/1 y ≥2 puntos de reducción (semana 16)	85 (37,9%)	83 (37,2%)	23 (10,3%)	Dupilumab bisemanal vs placebo: 28% (20-35)	p<0.0001	3,6 (2,8-4,9)
				Dupilumab semanal vs placebo: 27% (19-34)		3,7 (2,9-5,1)
EASI 75 (semana 16) *	115 (51,3%)	117 (52,5%)	33 (14,7%)	Dupilumab bisemanal vs placebo: 37% (29-45)	p<0.0001	2,7 (2,2-3,5)
				Dupilumab semanal vs placebo: 38% (30-46)		2,6 (2,2-3,4)
% medio de cambio	-51,0±2,5	-48,9±2,6	-26,1±3		p<0.0001	

en NRS ajustado por mínimos cuadrados (semana 16)						
Proporción de pacientes con mejora de ≥ 4 puntos en NRS (semana 16) **	40,8% (87/213)	40,3% (81/201)	12,3% (26/212)	Dupilumab bisemanal vs placebo: 29% (21-37)	p<0.0001	3,5 (2,7-4,8)
				Dupilumab semanal vs placebo: 28% (20-36)		3,6 (2,8-5,0)
Proporción de pacientes con mejora de ≥ 3 puntos en NRS (semana 16) ***	46,8% (103/220)	51,7% (109/211)	17,2% (38/221)	Dupilumab bisemanal vs placebo: 30% (21-38)	p<0.0001	3,4 (2,6-4,7)
				Dupilumab semanal vs placebo: 34% (26-43)		2,9 (2,3-3,8)
Proporción de pacientes con mejora de ≥ 4 puntos en NRS (semana 4) **	16,0% (34/213)	23,4% (47/201)	6,4% (13/212)	Dupilumab bisemanal vs placebo: 10% (4-15)	p<0.0001	10,5 (6,4-28,1)
				Dupilumab semanal vs placebo: 17% (10-24)		5,9 (4,2-9,8)
Proporción de pacientes con mejora de ≥ 4 puntos en NRS (semana 2) **	9,9% (20/213) ****	9,5% (19/201) *****	3,3% (7/212)	Dupilumab bisemanal vs placebo: 7% (2-11)	*p=0,009 para dupilumab semanal vs placebo y 0,010 para bisemana I	15,3 (8,9-55,6)
				Dupilumab semanal vs placebo: 6% (1-11)	16,3 (9,2-69,2)	

*EASI-75 fue covariable primaria en la Unión Europea y Japón.
 **Pacientes con un NRS de base de al menos 4 puntos
 *** Pacientes con un NRS de base de al menos 3 puntos
 **** P= 0.010 vs placebo
 ***** P= 0.009 vs placebo

Tabla 11. Resultados de eficacia ensayo R668-AD-1416 (SOLO 2)⁹						
Referencia: Simpson EL et al. N Engl J Med. 2016 Dec 15;375(24):2335-2348. Epub 2016 Sep 30.						
-Nº de pacientes: 708						
-Diseño: Estudio fase III randomizado (1:1:1) doble ciego controlado con placebo, multicéntrico. El periodo de tratamiento fue de 16 semanas más 12 de seguimiento.						
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Dupilumab 300 mg cada dos semanas (n=233) vs dupilumab 300 mg semanal (n=239) vs placebo semanal (n=236).						
-Criterios de inclusión: Edad ≥ 18 años, dermatitis atópica desde al menos 3 años antes del screening diagnosticada de acuerdo a los criterios de consenso de la American Academy of Dermatology (AAD), historia de inadecuada respuesta a corticosteroides tópicos de media o alta potencia en los 6 meses previos (con o sin inhibidores de la calcineurina tópicos) o de tratamiento sistémico o ambos, IGA ≥ 3 [0-4], EASI ≥ 16 , porcentaje de área de superficie corporal afectada mayor al 10%, NRS medio ≥ 3 , aplicación de hidratantes al menos dos veces al día en los 7 días previos.						
-Criterios de exclusión: Infección crónica o activa, incluyendo hepatitis B, C o VIH, historia de inmunosupresión, presencia de comorbilidades en la piel, uso frecuente de camas de bronceado, historia de cáncer, infecciones parasitarias activas y otras enfermedades graves que puedan afectar a la participación del sujeto en el estudio. Tratamiento con CST o IC en la semana previa al inicio. Pacientes que no puedan utilizar de forma segura CST por reacciones adversas o en los que más del 30% de la superficie lesionada se sitúa en zonas delicadas que no se pueden tratar con CST de potencia media o alta.						
-Pérdidas: Sujetos que no completaron el estudio en la semana 52: 5,6% dupilumab bisemanal (13/233), 7,5% dupilumab semanal (18/239), 19,5% placebo (42/236).						
-Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar. Imputación múltiple (MI) con un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA)						
- Cálculo de tamaño muestral: Para detectar una diferencia del 29% en IGA a las 16 semanas, asumiendo tasas de respuesta del 38% (dupilumab) y del 9% (placebo) se requerían 55 sujetos en cada grupo para lograr una potencia del 90% (alfa de dos colas=0.025). El tamaño muestral fue ampliado a 200 sujetos por grupo, con lo que el estudio tiene un 99% de potencia en las comparaciones entre placebo y cada rama de tratamiento. Este tamaño muestral también proporciona un 99% de potencia para detectar una diferencia del 43% en EASI a las 16 semanas.						
Resultados						
Variable evaluada en el estudio	Dupilumab 300 mg/2 semanas N (233)	Dupilumab 300 mg/ semana N (239)	Placebo N (236)	RAR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
Variable principal IGA 0/1 y ≥ 2 puntos de reducción (semana 16)	84 (36,1%)	87 (36,4%)	20 (8,5%)	Dupilumab bisemanal vs placebo: 29% (26-32)	p<0.0001	3,6 (2,9-4,9)

				Dupilumab semanal vs placebo: 28% (21-35)		3,6 (2,9-4,8)
EASI 75 (semana 16) *	103 (44,2%)	115 (48,1%)	28 (11,9%)	Dupilumab bisemanal vs placebo: 34% (27-42)	p<0.0001	2,9 (2,4-3,8)
				Dupilumab semanal vs placebo: 36% (29-44)		2,8 (2,3-3,5)
% medio de cambio en NRS ajustado por mínimos cuadrados (semana 16)	-44,3±2,3	-48,3±2,4	-15,4±3	Dupilumab semanal vs placebo: 28% (21-35)	p<0.0001	
Proporción de pacientes con mejora de ≥4 puntos en NRS (semana 16) **	36,0% (81/225)	39,0% (89/228)	9,5% (21/221)	Dupilumab bisemanal vs placebo: 26% (19-34)	p<0.0001	3,8 (2,9-5,2)
				Dupilumab semanal vs placebo: 30% (22-37)		3,4 (2,7-4,5)
Proporción de pacientes con mejora de ≥3 puntos en NRS (semana 16) ***	50,6% (117/231)	49,1% (115/234)	12,8% (29/226)	Dupilumab bisemanal vs placebo: 38% (30-46)	p<0.0001	2,6 (2,2-3,3)
				Dupilumab semanal vs placebo: 36% (29-44)		2,7 (2,3-3,5)
Proporción de pacientes con mejora de ≥4 puntos en NRS (semana 4) **	22,7% (51/225)	27,6% (63/228)	6,3% (14/221)	Dupilumab bisemanal vs placebo: 16% (10-23)	p<0.0001	6,1 (4,4-10,0)
				Dupilumab semanal vs placebo: 21% (15-28)		4,7 (3,5-6,8)
Proporción de pacientes con mejora de ≥4 puntos en NRS (semana 2) **	10,7% (24/225)	12,7% (29/228)	0,9% (2/221)	Dupilumab bisemanal vs placebo: 10% (6-14)	p<0.0001	10,2 (7,1-18,0)
				Dupilumab semanal vs placebo: 12% (7-16)		8,5 (6,1-13,7)

*EASI-75 fue covariable primaria en la Unión Europea y Japón.

**Pacientes con un NRS de base de al menos 4 puntos

*** Pacientes con un NRS de base de al menos 3 puntos

Tanto en el estudio CHRONOS como en SOLO-1 y SOLO-2 las respuestas fueron prácticamente idénticas para los regímenes semanal y bisemanal. Posteriores análisis revelan una ligera superioridad de la dosis semanal en pacientes con enfermedad severa de base. Esto, sin embargo, sucedía al contrario en sujetos con enfermedad moderada. No hay evidencia de si pacientes en los que fracasara la pauta bisemanal podrían beneficiarse del régimen semanal.

En la tabla 12 recogen los resultados de la variable principal IGA del análisis agregado de los estudios SOLO-1 y SOLO-2, resultando unas diferencias frente a placebo de 27,4% y 27,6% para las pautas semanal y bisemanal, respectivamente.

Study	Treatment	Patients achieving an IGA Score of 0 or 1 and a reduction from baseline of ≥ 2 points,		
		n (%)	Difference vs. Placebo (%) (95% CI) [1]	P-value vs. placebo [2]
R668-AD-1334	Dupilumab 300 mg QW (N=223)	83 (37.2)	27.0 (19.47, 34.44)	<0.0001
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=224)	85 (37.9)	27.7 (20.18, 35.17)	<0.0001
	Placebo QW (N=224)	23 (10.3)		
R668-AD-1416	Dupilumab 300 mg QW (N=239)	87 (36.4)	27.9 (20.87, 34.99)	<0.0001
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=233)	84 (36.1)	27.6 (20.46, 34.69)	<0.0001
	Placebo QW (N=236)	20 (8.5)		
Pooled Analysis	Dupilumab 300 mg QW (N=462)	170 (36.8)	27.4 (22.31, 32.59)	<0.0001
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=457)	169 (37.0)	27.6 (22.47, 32.80)	<0.0001
	Placebo QW (N=460)	43 (9.3)		

Tabla 12: Análisis primario de la proporción de pacientes que cumplen objetivo IGA en SOLO 1 y SOLO 2.⁹

	Study 1334			Study 1416		
	Dupilumab 300 mg QW	Dupilumab 300 mg Q2W	Placebo	Dupilumab 300 mg QW	Dupilumab 300 mg Q2W	Placebo
Randomized	223	224	224	239	233	236
Gender						
Female	37/81 (46%)	42/94 (45%)	14/106 (13%)	39/100 (41%)	39/96 (41%)	13/104 (13%)
Male	46/142 (32%)	42/130 (32%)	9/118 (8%)	47/139 (34%)	44/137 (32%)	7/132 (5%)
Age						
<65	80/215 (37%)	78/208 (38%)	22/216 (10%)	81/226 (36%)	77/223 (35%)	20/227 (9%)
≥ 65	3/8 (38%)	6/16 (38%)	1/8 (13%)	5/13 (38%)	6/10 (60%)	0/9 (0%)
Race						
White	59/149 (40%)	63/155 (41%)	18/146 (12%)	63/168 (38%)	63/165 (38%)	16/156 (19%)
Black	8/20 (40%)	3/10 (30%)	3/16 (19%)	7/15 (47%)	2/13 (15%)	1/20 (5%)
Asian	16/51 (31%)	14/54 (26%)	2/56 (4%)	11/45 (24%)	15/44 (34%)	1/50 (2%)
Other	0/3 (0%)	4/5 (80%)	0/6 (0%)	5/11 (45%)	3/11 (27%)	2/10 (20%)

Tabla 13: IGA por subgrupos ⁹

Al igual que ocurre en el estudio fase III CHRONOS, no se observan diferencias significativas entre los principales subgrupos.

En la tabla 14 se detallan las terapias recibidas previamente. Destaca el elevado número de pacientes que habían recibido IC sistémicos, no siendo estos una de las primeras líneas de tratamiento recomendadas por las principales guías en DA severa.

Dado que ciclosporina dispone de indicación aprobada, resaltar que no se especifica el número de pacientes que habían sido tratados con este fármaco. Tampoco se recoge la proporción de pacientes que habían sido tratados con fototerapia.

Prior systemic therapy — no. (%)	SOLO 1			SOLO 2		
	Placebo (n = 222)	Dupilumab 300 mg every other week (n = 229)	Dupilumab 300 mg weekly (n = 218)	Placebo (n = 234)	Dupilumab 300 mg every other week (n = 236)	Dupilumab 300 mg weekly (n = 237)
Systemic corticosteroids	78 (35)	77 (34)	65 (30)	82 (35)	80 (34)	73 (31)
Immunosuppressants	52 (23)	60 (26)	61 (28)	70 (30)	77 (33)	75 (32)
Calcineurin inhibitors	40 (18)	47 (21)	49 (23)	53 (23)	60 (25)	52 (22)
Selective immunosuppressants	8 (4)	14 (6)	9 (4)	4 (2)	10 (4)	9 (4)
Other immunosuppressants	20 (9)	24 (11)	23 (11)	25 (11)	27 (11)	28 (12)
Interleukin inhibitors	3 (1)	2 (1)	0	0	0	1 (<1)
Tumor necrosis factor-	1 (1)	2 (1)	0	0	1 (<1)	0

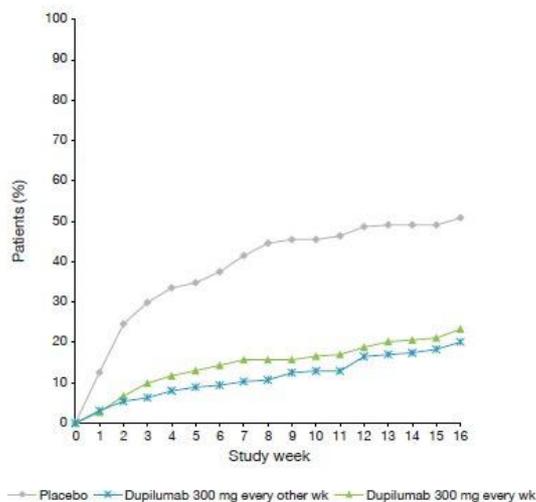
Tabla 14: Terapias sistémicas previas finalizadas antes del inicio del estudio (FAS)⁹

En cuanto a los pacientes que tuvieron que ser rescatados, el número de los mismos fue superior en la rama control (tabla 15).

Rescue therapy — no. (%)	SOLO 1			SOLO 2		
	Placebo (n = 224)	Dupilumab 300 mg every other week (n = 224)	Dupilumab 300 mg weekly (n = 223)	Placebo (n = 236)	Dupilumab 300 mg every other week (n = 233)	Dupilumab 300 mg weekly (n = 239)
Any rescue therapy	115 (51)	47 (21)	52 (23)	123 (52)	35 (15)	49 (21)
Systemic corticosteroids	17 (8)	2 (1)	5 (2)	30 (13)	3 (1)	6 (3)
Immunosuppressants	5 (2)	3 (1)	2 (1)	16 (7)	1 (<1)	2 (1)
Calcineurin inhibitors	4 (2)	2 (1)	1 (<1)	13 (6)	1 (<1)	2 (1)
Selective immunosuppressants	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
Other	1 (<1)	0	0	4 (2)	0	0

Tabla 15: Pacientes rescatados en los estudios SOLO-1 y SOLO-2⁹

A. SOLO 1



B. SOLO 2

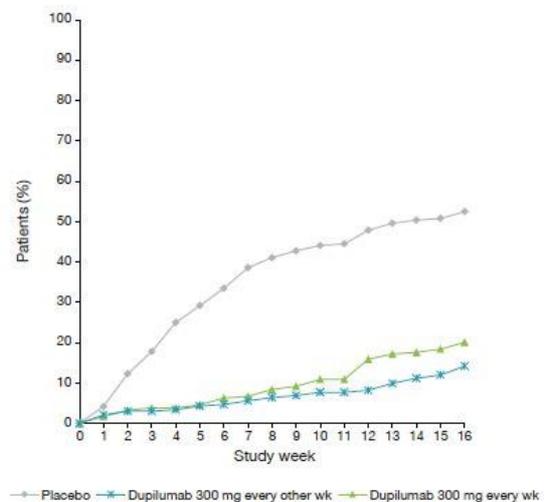


Tabla 16: Proporción acumulativa de pacientes que recibieron rescate⁹

En el estudio SOLO-2 ocurrieron dos muertes. Una de ellas fue debido a una exacerbación de asma en paciente con historia de asma, varias semanas después de finalizar el tratamiento con dupilumab. En el otro caso se trató de un suicidio.

Los estudios SOLO-1 y SOLO-2 incluían la medida de la calidad de vida relacionada con la salud (5 dimension EuroQol, EQ-5D). En un análisis agregado⁸ con una n de 1379 pacientes y una edad media de 38,3 años ($\pm 14,3$), EQ-5D varió desde 0,611 a 0,629 en los grupos tratamiento. El cambio medio de EQ-5D ajustado por mínimos cuadrados a las 16 semanas fue de 0,031 con placebo y significativamente superior con dupilumab semanal (0,207) y bisemanal (0,210), ambos con una $p < 0,0001$. Esta variación fue superior en los pacientes que consiguieron respuesta clínica (objetivos IGA y EASI).

	Placebo qw, n = 460	Dupilumab 300 mg qw, n = 462	Dupilumab 300 mg q2w, n = 457
All patients			
Baseline, mean (SD)	0.611 (0.340)	0.607 (0.338)	0.629 (0.319)
LS mean change (SE)	0.031 (0.012)	0.207 (0.012)	0.210 (0.012)
P vs. placebo ^a	–	<0.0001	<0.0001
Responders ^b			
IGA, n (%)	43 (9.3)	169 (36.6) ^c	170 (37.2) ^c
Baseline, mean (SD)	0.746 (0.33)	0.664 (0.30)	0.668 (0.30)
LS mean change (SE)	0.192 (0.02)	0.261 (0.01)	0.238 (0.01)
P vs. placebo ^a	–	0.2951	0.8232
EASI ≥50%, n (%)	107 (23.3)	282 (61.0) ^c	306 (67.0) ^c
Baseline, mean (SD)	0.693 (0.334)	0.636 (0.314)	0.627 (0.325)
LS mean change (SE)	0.189 (0.016)	0.255 (0.010)	0.253 (0.010)
P vs. placebo ^a	–	0.0003	0.0004
EASI ≥75%, n (%)	61 (13.3)	232 (50.2) ^c	218 (47.7) ^c
Baseline, mean (SD)	0.712 (0.347)	0.629 (0.314)	0.631 (0.327)
LS mean change (SE)	0.251 (0.020)	0.262 (0.010)	0.257 (0.011)
P vs. placebo ^a	–	0.6089	0.7825

EASI Eczema Area and Severity Index, EQ-5D 5-dimension 3-level EuroQol, IGA Investigator's Global Assessment, LS least squares, qw once weekly, q2w every 2 weeks

Tabla 17: Variación en la puntuación EQ-5D a las 16 semanas.⁹

Actualmente se encuentra en desarrollo el estudio de extensión R668-AD-1225 (OLE), donde se están evaluando la seguridad a largo plazo y la inmunogenicidad. Los parámetros de eficacia que utiliza son los mismos que en los ensayos pivotaes.

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

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

CHRONOS: Estudio doble ciego aleatorizado 3:1:3. La randomización se estratificó de acuerdo a la severidad de la enfermedad (IGA 3 vs IGA 4) y a la región (Asia y Pacífico, Europa Oriental, Europa Occidental, y América del Norte y del Sur). Esta aleatorización se llevó a cabo a través de sistema IVRS/IWS (sistema de reconocimiento de voz), con lo que se evita el sesgo de selección. Los kits de tratamiento estaban codificados y eran idénticos ya fueran placebo o tratamiento, manteniendo así la ocultación a personal y pacientes.

Las características de la población que componía los tres brazos del estudio fue similar. Un 66,2% de los pacientes son de raza blanca, con una edad media de 37,1±13,46 años. El 60,3% de los pacientes son hombres y el 39,7% mujeres. La duración de la DA, el IGA y el EASI eran también similares entre los distintos grupos.

El análisis de eficacia primario se basó en un "Full Analysis Set" (FAS), definido como todos los sujetos randomizados. Como apoyo se realizó también un análisis por protocolo (PPS) del que se excluyen los pacientes con violaciones mayores del tratamiento.

En cuanto a las violaciones del protocolo hay que señalar que se produjeron un 4% de las mismas en la rama de dupilumab bisemanal (la aprobada en ficha técnica), estando estas violaciones relacionadas sobre todo con el uso de CSS de alta potencia como rescate en la semana 2.

SOLO-1 y SOLO-2: Ambos estudios son doble ciego aleatorizados 1:1:1. Al igual que en CHRONOS, la randomización se estratificó de acuerdo a la severidad de la enfermedad (IGA 3 vs

IGA 4) y a la región, mediante sistema IVRS/IWS. Los kits de tratamiento eran codificados e idénticos entre placebo y tratamiento.

Destaca el mayor número de abandonos en el brazo de placebo, siendo la mayor parte de ellos en los 3 brazos por efectos adversos y por falta de eficacia.

Las características de los diferentes grupos estaban equilibradas. En el caso de SOLO-1 la edad media de los pacientes fue de 39,5 años, siendo la mayoría hombres y la raza blanca la mayoritaria. La severidad y la extensión de la patología también era similar en los 3 grupos, estando equilibrada la proporción de pacientes con IGA 3 y 4 (criterio de estratificación en el diseño del estudio). También en el estudio SOLO-2 las características demográficas fueron similares entre los grupos, con mayoría hombres y raza blanca y con una edad media de 37 años aproximadamente. El apéndice que acompaña los estudios describe las terapias sistémicas que habían recibido previamente los pacientes incluidos: corticoides, inmunosupresores, IC, etc. Sin embargo, no detalla el fármaco en concreto con el que cada paciente había sido tratado.

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

En los tres estudios pivotaes se compara frente a placebo, hubiera sido más adecuado utilizar un comparador como ciclosporina (fármaco con indicación para DA moderada/severa en muchos países de la UE).

Otra probable limitación del estudio son las variables de medida utilizadas, ya que en la práctica clínica diaria no siempre se utilicen estas escalas. Ello requeriría una evaluación pormenorizada de cada paciente en la práctica real para poder asegurar que el fármaco se utiliza en las condiciones más parecidas posibles al estudio.

Los pacientes incluidos en los ensayos se adecuan también al escenario para el que se está evaluando el fármaco.

Algunos de los criterios de elegibilidad de los pacientes pueden resultar un tanto restrictivos al trasladar los ensayos a la práctica real. Uno de los criterios de exclusión de los estudios es que un 30% o más de la superficie que está afectada se localice en zonas delgadas de la piel que no pueda ser tratada con seguridad con CST de media-alta potencia (cara, cuello, intertrigo, áreas genitales, áreas con atrofia).

Las principales guías recomiendan la utilización de ciclosporina como primera línea, con lo cual hubiera sido interesante al menos conocer qué pacientes fueron tratados con este fármaco.

En cuanto a subgrupos, en ninguno de los tres estudios pivotaes parece haber diferencias de eficacia reseñables, si bien el tamaño de algunos de estos subgrupos es reducido.

C. Relevancia clínica de los resultados

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

Las variables de los estudios incluyen en su mayoría diferentes escalas de medida de la severidad de la enfermedad que por lo general incluyen algún componente de subjetividad por parte del evaluador. Por ello los resultados pueden variar según la persona que realice la valoración. Sin embargo, hay que tener en cuenta que este sesgo afecta tanto a las ramas tratamiento como control y, al tratarse de un estudio doble ciego, no se espera que este hecho afecte a la validez del estudio.

El tamaño muestral se estimó para lograr detectar diferencias del 29% en la variable principal IGA a las 16 semanas y una diferencia de 43% en la variable principal EASI (potencia estadística del 99%). Estas asunciones se basaron en los resultados del estudio fase IIa R668-AD-1117.

Los resultados finales en las diferencias de medias en las covariables primarias IGA y EASI fueron favorables a dupilumab con las dos pautas, semanal y bisemanal y estadísticamente significativos en todos los estudios. Sin embargo, en todos los casos el RAR obtenido para la variable IGA se

sitúa por debajo del valor mínimo de relevancia clínica del 29% (excepto para la pauta bisemanal en el estudio SOLO-2, donde RAR=29%). Este valor sí queda incluido en los IC95%. De igual forma ocurre para la variable principal EASI a las 16 semanas, donde tan solo en la pauta bisemanal en el estudio CHRONOS (RAR=46%(36-56)) el RAR está por encima del valor mínimo de relevancia clínica considerado para el cálculo muestral. Por ello se puede concluir que existe un beneficio en eficacia frente a placebo, pero su relevancia clínica es modesta.

Los datos no establecen un beneficio de la pauta semanal sobre la bisemanal, con resultados muy similares entre ambos regímenes de tratamiento (sí parece haber un ligero beneficio de la pauta semanal en pacientes con enfermedad más grave). No hay datos respecto a si en pacientes en los que fracasa la pauta bisemanal se podrían beneficiar de la semanal.

No se establece ningún objetivo para medir la duración del efecto (estudio CHRONOS) en los pacientes que han sido respondedores.

C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

No procede

C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

No procede

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

En los tres estudios pivotaes se utilizan como variables primarias y secundarias diferentes escalas y medidas de la severidad de la dermatitis y algunos síntomas como el prurito.

Estas escalas no se usan de forma rutinaria en la práctica clínica diaria, donde se suelen hacer valoraciones basadas en el juicio clínico del facultativo, y normalmente quedan relegadas a los ensayos clínicos.

Las escalas utilizadas como variables principales en los estudios pivotaes son el IGA y el EASI:

- El IGA [0-4] (Investigator global assessment) se utiliza para medir la severidad de la DA, siendo 4 el caso más grave. Tiene en cuenta diversos síntomas como el eritema, la formación de pápulas y de exudados (tabla 18).
- El EASI [0-72] (Eczema Area and Severity Index) no incluye síntomas subjetivos, informa sobre la severidad y extensión del eritema, la induración, papulación y edema, excoriaciones y liquenificación (tabla 19).

Como variable secundaria principal se evaluó la reducción en el Peak Pruritus NRS, una escala numérica que mide la intensidad del picor.

La precisión diagnóstica (validez analítica) de las pruebas anteriormente comentadas (escalas, cuestionarios...) está supeditada a la observación del clínico, que debe seguir las directrices dadas según la escala que se esté utilizando. Es por ello que pueden darse casos donde la clasificación dentro de un rango u otro puede variar en función del observador, con lo que se puede estar introduciendo un sesgo, si bien este sería de similar magnitud en el grupo placebo.

En cuanto a la utilidad clínica de las escalas en la práctica habitual, se observa que los signos y síntomas que miden estas escalas son manifestaciones comunes de la DA, por lo que parece razonable su uso para medir la intensidad con la que se muestra la patología, ya que no existe en la actualidad ningún biomarcador ni test estandarizado.

La medida de estas escalas no forma parte de la práctica clínica habitual (Validez clínica de la prueba).

Score	Investigator's Global Assessment (IGA) Standard Definitions	Investigator's Global Assessment (IGA): Morphological Descriptors
0 = Clear	No inflammatory signs of atopic dermatitis	No inflammatory signs of atopic dermatitis
1 = Almost clear	Just perceptible erythema, and just perceptible papulation/infiltration	Barely perceptible erythema and/or minimal lesion elevation (papulation/infiltration)
2 = Mild disease	Mild erythema and mild papulation/infiltration	Visibly detectable, light pink erythema and very slight elevation (papulation/infiltration)
3 = Moderate disease	Moderate erythema and moderate papulation/infiltration	Dull red, clearly distinguishable erythema; clearly perceptible elevation (papulation/infiltration), but not extensive
4 = Severe disease	Severe erythema and severe papulation/infiltration	Deep/dark red erythema; marked and extensive elevation (papulation/infiltration)

Tabla 18: Escala IGA (Investigator's Global Assessment).¹⁰

Región del cuerpo	EASI en pacientes >8 años	EASI en pacientes < 7 años
Cabeza y cuello	(E+I+Ex+L) x área x 0,1	(E+I+Ex+L) x área x 0,2
Brazos	(E+I+Ex+L) x área x 0,2	(E+I+Ex+L) x área x 0,2
Tronco	(E+I+Ex+L) x área x 0,3	(E+I+Ex+L) x área x 0,3
Piernas	(E+I+Ex+L) x área x 0,4	(E+I+Ex+L) x área x 0,4
EASI	Suma de las 4 regiones	Suma de las 4 regiones

*E: eritema; I: induración/papulación; Ex: excoriaciones; L: liquenificación.
 Área está definida en una escala de 7 puntos: 0= no erupción; 1= <10%; 2= 10-29%; 3= 30-49%; 4= 50-69%; 5= 70-89%; 6= 90-100%.*

Tabla 19: Escala EASI (Eczema Area and Severity Index)

On a scale of 0 to 10, with 0 being "no itch" and 10 being "worst itch imaginable", how would you rate your itch at the worst moment during the previous 24 hours?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No itch										Worst itch imaginable

Tabla 20: NRS (Peak Pruritus)¹⁰

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

Se realiza búsqueda bibliográfica en Medline-PubMed a fecha de Enero de 2018 con el término "dupilumab" y "atopic dermatitis", filtrando por tipo de artículo: "meta-analysis" y "systematic reviews", seleccionado dos metaanálisis que incluyen dupilumab.

En el metaanálisis realizado por Yue Han et al¹¹ incluyen 7 estudios con dupilumab randomizados, doble ciego, controlados (2 fase I, 2 fase IIa, 1 fase IIb y 2 fase III).

Todos estos estudios tienen en común la buena comparabilidad entre los sujetos que incluyen, la ausencia de sesgos en la randomización y el enmascaramiento y la correcta elección de las variables de eficacia.

Los estudios fase III incluidos fueron los pivotaes SOLO-1 y SOLO-2.

Como conclusiones afirman que dupilumab muestra una clara superioridad frente a placebo, con una leve tendencia a un efecto dosis-dependiente. El perfil de seguridad fue aceptable, similar a placebo. La combinación con CST parece mejorar los efectos. Como limitaciones del metaanálisis se encuentran el escaso número de estudios incluidos y el riesgo de imparcialidad.

- Xinghua Xu et al.¹² realizan un metaanálisis donde analizan los resultados de 7 ensayos randomizados con dupilumab con 2705 pacientes.

Al igual que en el metaanálisis anteriormente comentado, los estudios fase III incluidos eran los dos SOLO y el LIBERTY AD CHRONOS. Evalúan eficacia y seguridad, como variables principales compararon IGA y EASI.

De forma parecida a lo que concluye el anterior metaanálisis, se encuentra que dupilumab mejoraba significativamente los signos y síntomas de la DA respecto a placebo, incluyendo los síntomas psicológicos. En particular, los autores encontraban que dupilumab mejoraba mucho el prurito (variables secundarias NRS y DLQI), con lo cual la calidad de vida se vería muy favorecida.

El perfil de seguridad resultaba similar entre placebo y dupilumab. La eficacia de la pauta semanal y bisemanal eran similares también.

Existe una revisión realizada por Roekkevisch et al.³ abarca las diferentes opciones de tratamiento sistémico disponibles para pacientes con DA, incluidos pacientes que no responden adecuadamente a terapia oral sistémica. La ciclosporina está recomendada como primera línea en terapias a corto plazo, azatioprina como segunda y metotrexato como tercera. Afirman que solo se puede asumir una recomendación fuerte en el caso de la ciclosporina a corto plazo y que había limitaciones metodológicas en la mayoría de los ensayos clínicos, lo que dificulta la realización de un metaanálisis. Esta revisión concluye que se deben reservar los agentes biológicos para pacientes que no respondan a las terapias sistémicas anteriormente mencionadas.

Drug	Benefits		Drawbacks	
	Clinical Efficacy	Quality of Life	Side Effects	Contraindications
<p>Cyclosporine: Inhibits Th1 and Th2 cells as well as dendritic cells</p> <p>Recommendation: First-line treatment for use of up to a year⁵</p> <p>Based on moderate- to high-quality large studies showing efficacy and safety for short-term use⁵</p>	<p>Four placebo-controlled RCTs⁶¹⁻⁶⁴ showed between 53% and 95% improvement after 10 d to 8 wk in different clinical scores</p> <p>Six head-to-head RCTs showed cyclosporine was superior to prednisolone,⁶⁷ IVIG,⁶⁸ UVAB,⁶⁹ and similarly effective to EC-MPS⁷⁰ and tacrolimus ointment,⁷¹ and old versus new formulation⁷²</p> <p>Three RCTs on dosing^{65,73,74} showed higher dosages (5 mg/kg per day) had a more rapid response and superior efficacy</p>	<p>Significant improvement in QOL reported in patients taking cyclosporine^{65,66}</p>	<p>Nausea, headache, paresthesia, renal impairment, hypertension, sequelae of chronic immunosuppression</p>	<p>Renal impairment, uncontrolled hypertension, malignancies</p>
<p>Azathioprine: Purine analog antagonizes purine metabolism, inhibiting synthesis of DNA; its use in AD is off-label</p> <p>Recommendation: Second-line treatment⁵</p> <p>Based on moderate-quality study efficacy and safety was shown for short- and long-term use (24 wk), including large patient numbers⁵</p>	<p>Three RCTs⁷⁵⁻⁷⁷: 2 placebo-controlled RCTs^{75,76} and 1 head-to-head RCT versus methotrexate⁷⁷</p> <p>At week 12, superior to placebo (mean improvement^a 26%⁷⁵ and 37%⁷⁶) and 39%⁷⁷ when compared with methotrexate</p> <p>At week 24, for the 16 (84%) patients in the azathioprine group, the mean^b reduction was 43%⁷⁷</p>	<p>Itch scores and DLQI improved in patients taking azathioprine compared with placebo⁷⁶</p>	<p>Not well tolerated because of gastrointestinal disturbances⁷⁵</p> <p>Abnormalities in liver enzymes and blood counts, such as lymphocytopenia were noted⁷⁵⁻⁷⁷</p>	<p>Unknown/low/absent: TPMT activity, malignancies, concurrent allopurinol therapy, pregnancy</p> <p>Relative contraindications: Hepatic and renal impairment</p> <p>Caution: In women of childbearing potential</p>
<p>Methotrexate: Folic acid antagonist with anti-inflammatory effects; its use in AD is off-label</p> <p>Recommendation: Third-line treatment⁵</p> <p>Based on moderate-quality study efficacy and safety was shown for short- and long-term use (24 wk), including large patient numbers⁵</p>	<p>1 RCT: At week 12, equally efficacious as azathioprine (mean improvement^c of 42%⁷⁷), and at week 24, the mean^d score was 48% for 18 (95%) patients⁷⁷</p> <p>One open-label, dose-ranging prospective trial (N = 12) showed an average improvement^d of 52% from baseline⁷⁸</p> <p>One retrospective review (N = 31) of children and adolescents showed methotrexate was effective or very effective in 75%⁷⁹</p>	<p>A mean improvement of 26% in QOL^e was shown⁷⁷</p> <p>Significant improvement in QOL, affected body surface area, loss-of-sleep, and itch scores⁷⁸</p>	<p>Nausea, elevated liver enzymes, and more rarely pancytopenia and hepatic or pulmonary toxicity was reported; serious adverse events were not observed⁷⁷</p>	<p>Relative contraindications: Liver disease, renal impairment, significant pulmonary disease, blood dyscrasias, active infection, pregnancy, excessive alcohol consumption</p> <p>Caution: In women of childbearing potential</p>

Abbreviations: AD, atopic dermatitis; DLQI, disease-specific health-related quality of life instrument; EC-MPS, enteric-coated mycophenolate sodium; IVIG, intravenous immunoglobulin; QOL, quality of life; RCT, randomized controlled trial; TPMT, thiopurine methyltransferase; UVAB, ultraviolet light A and B.
^aSASSAD = Six Area of the Six Sign Atopic Dermatitis scores.
^bSCORAD = scoring atopic dermatitis.
^cSKINDEX.

Drug Tested	Study Design	No. Of Patients	Benefits	Drawbacks
Dupilumab: Fully human monoclonal antibody directed against the alpha subunit of IL-4 and IL-13 receptors	Dose escalation RCT double-blind ³³ randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial ³⁴	Four studies N = 207 N = 379	A marked and rapid clinical improvement was observed in the dupilumab group ³³ At week 12, in the dupilumab (300 mg) group, 40% scored clear or near-clear versus 7% in the placebo group ($P < .001$). ³³ Pruritus scores decreased 55.7% for dupilumab versus 15.1% ($P < .001$) for placebo. ³³ Dupilumab improved clinical responses in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis in a dose-dependent manner. ³⁴	Side-effect profiles were not dose limiting, and there were no significant safety concerns. ^{33,34}
Infliximab: Antagonist against TNF- α ³⁴	Open-label ³⁶	N = 9	Only 2 of the 9 patients experienced longer-term efficacy	Clinical response tends not to be maintained over time, despite an initial good response; risk of infection (rare: TB, hepatitis, common: URTI)
Mepolizumab: Monoclonal antibody to IL-5 that reduces peripheral blood eosinophils ³⁵	Parallel group RCT, double blind ³⁵	N = 43	No clinical improvement; scarce benefits in AD management	Side effects were mild and no different than the placebo group
Omalizumab: Monoclonal antibody that blocks IgE function Limited peer-reviewed evidence	Open-label ⁴³ Four case series ³⁷⁻⁴⁰ 2 RCTs ^{41,42}	N = 21 N = 64 N = 28	No significant differences versus placebo; conflicting data on efficacy; well tolerated	Safe drug; cost may outweigh the therapeutic benefit
Rituximab: Chimeric monoclonal antibody against the B-cell surface marker CD20	Open-label ⁴⁴	N = 6	Results were inconclusive; well tolerated	Lack of data
Ustekinumab: Targets the shared p40 subunit of IL-12/IL-23	Case series ⁴⁵ and phase 2 RCT ⁴⁶	N = 4 ⁴⁵ and N = 33 ⁴⁶	Case series showed promising results and was well tolerated. ⁴⁵ In the RCT, although the ustekinumab group had higher SCORAD50 scores compared with the placebo group at week 16 (primary endpoint), this did not reach statistical significance; a high placebo response was attributed to allowance of concomitant TCS ⁴⁶	Safe medication and no SAEs reported in the phase 2 RCT ⁴⁶

Abbreviations: AD, atopic dermatitis; IgE, immunoglobulin E; IL, interleukin; RCT, randomized controlled trial; SAE, serious adverse event; TB, tuberculosis; TCS, topical corticosteroid; TNF- α , tumor necrosis factor- α ; URTI, upper respiratory tract infection.

Tabla 21: Beneficios e inconvenientes de las diferentes terapias sistémicas³

Roeckevisch et al.³ comparan diferentes alternativas utilizadas en DA moderada-severa, incluyendo un total de 34 ensayos clínicos randomizados con un total de 12 terapias sistémicas diferentes y 1653 pacientes (el 94% de los estudios contaban con menos de 100 pacientes). El 44% de los ensayos incluían adultos y niños. Las variables medidas incluyeron signos clínicos, síntomas, calidad de vida y transcurso de la enfermedad (SCORAD en la mayoría de los casos). Los resultados en seguridad se midieron calculando la incidencia semanal de efectos adversos en %. Los autores no pudieron realizar un metaanálisis debido a la heterogeneidad en las variables medidas.

- Los datos señalan una mayor eficacia de ciclosporina en 14 estudios, posicionando a este fármaco como primera línea de tratamiento. En 5 ensayos se comparó frente a placebo, con una mejora media en la severidad de la enfermedad que iba desde el 53% al 95%, medida en diferentes escalas y con una duración corta de tratamiento (10 días a 8 semanas). En otro estudio controlado frente a placebo que usaba la calidad de vida como objetivo primario, ciclosporina se mostró superior. En ensayos frente a otras alternativas

ciclosporina se mostró superior en términos de eficacia a prednisolona, IGIV, UVAB y tuvo una eficacia similar a micofenolato sódico. Dosis superiores de ciclosporina (5 mg/kg/día) conllevaron una respuesta más rápida y una mayor eficacia que dosis más bajas (2,5-3 mg/kg/día). El uso de ciclosporina a más largo plazo (hasta 1 año) se puede recomendar en base a 4 ensayos, aunque la evidencia es limitada por el diseño de los estudios.

- Como segunda línea quedaría azatioprina, aunque en este caso la evidencia y la eficacia son menores.
- Metotrexato podría ser considerada como tercera línea, con una eficacia similar a azatioprina.
- Los corticoides sistémicos son los fármacos sistémicos usados con mayor frecuencia en la práctica clínica. Por el contrario, la evidencia disponible en cuanto a eficacia en DA es limitada. Un ensayo con una muestra pequeña indicó que prednisolona no era un tratamiento adecuado a largo plazo y que su eficacia era menor a ciclosporina, si bien no está claro si el fármaco y régimen evaluado fueron los correctos.

Resulta imposible hacer recomendaciones para micofenolato, montelukast, inmunoglobulinas IV y CSS debido a la escasez de evidencia (pocos ensayos clínicos, número reducido de pacientes y escasa eficacia).

Reference	Efficacy drug A		Efficacy drug B		Efficacy placebo	
	a) Intervention		a) Intervention		a) Placebo	
	b) Change in clinical signs		b) Change in clinical signs		b) Change in clinical signs	
Berth-Jones ¹²	a) AZA				a) Placebo	
	b) MI of 26% in SASSAD score at 8 wk				b) MI 3% in SASSAD score at 8 wk	
Meggitt ²⁶	a) AZA				a) Placebo	
	b) MI in of 37% in SASSAD score at 12 wk				b) MI of 20% in SASSAD score at 12 wk	
Bermanian ¹¹	a) CsA		a) IVIG			
	b) MI of 68% in SCORAD at 12 wk		b) MI of 30% in SCORAD at 12 wk			
Czech ¹⁶	a) CsA, 150 mg		a) CsA, 300 mg			
	b) MI of 48% in TBSA at 8 wk		b) MI of 59% in TBSA at 8 wk			
Granlund ¹⁷	a) CsA		a) UVAB			
	b) MI of 54% in SCORAD at 8 wk		b) MI of 34% in SCORAD at 8 wk			
Haeck ¹⁸	a) CsA		a) EC-MPS			
	b) MI of 17% in SCORAD score at maintenance phase 0-30 wk and 42% MI in SCORAD score including run-in phase of 6 wk (-6 wk to 30 wk)		MI of 0% in SCORAD at the maintenance phase 0-30 wk and 39% MI SCORAD including run-in phase of 6 wk (-6 wk to 30 wk)			
Harper ²⁰	a) CsA, short course		a) CsA, continuous			
	b) MI of 42% in SASSAD score at 52 wk		b) MI of 56% in SASSAD score at 52 wk			
Munro ²⁷	a) CsA				a) Placebo	
	b) MI of 95% in score† at 8 wk				b) MI of 19% in score† at 8 wk	
Pacor ²⁸	a) CsA		a) Tacrolimus			
	b) MI of 88% in area under the SCORAD curve at 6 wk		b) MI of 89% in area under the SCORAD curve at 6 wk			
Salek ³²	a) CsA				a) Placebo	
	b) NR (disease activity and extent of disease)				b) NR (disease activity and extent of disease)	
Schmitt ³³	a) CsA		a) Prednisolone/placebo			
	b) MI of 55% in objective SCORAD50 at 6 wk		b) MI of 43% in objective SCORAD50 at 6 wk			
Sowden ³⁷	a) CsA				a) Placebo	
	b) MI of 53% in score† at 8 wk				b) MI of 7% in score† at 8 wk	
van Joost ³⁹	a) CsA				a) Placebo	
	b) MI of 56% in TBSA at 6 wk				b) MI of 11% in TBSA at 6 wk	
Wahlgren ⁴¹	a) CsA				a) Placebo	
	b) MI of 58% in score† at 10 d				b) Mean deterioration of 4% in score† at 10 d	

Zonneveld ⁴³	a) CsA increasing dose b) MI of 46% in score† at 52 wk	a) CsA, decreasing dose b) MI of 29% in score† at 52 wk	
Zurbriggen ⁴⁴	a) Sandimmune (old formulation of CsA) b) MI of 73% in score† at 8 wk	a) Neoral (new formulation of CsA) b) MI of 72% in score† at 8 wk	
la Rosa ²⁵	a) Flunisolide b) MI of 54%* in TCS at 2 wk		a) Placebo b) MI of 16%* in TCS at 2 wk
Hanifin ¹⁹	a) IFN-γ b) Improvement in TCS is greater than in placebo group but not significant at 12 wk		a) Placebo b) NR
Jang ²³	a) IFN-γ, 1.5 × 10 ⁶ IU/m ² b) MI 48%* in TCS at 12 wk	a) IFN-γ, 0.5 × 10 ⁶ IU/m ² b) MI 36%* in TCS at 12 wk	a) Placebo b) MI 2%* in TCS at 12 wk
Jee ²⁴	a) IVIG b) MI of 24% in SCORAD score at 12 wk		a) Placebo b) MI of 40% in SCORAD score at 12 wk
Paul ²⁹	a) IVIG b) MI of 15% in SCORAD score at 4 wk	a) IVIG delayed b) MI of 15% in SCORAD score at 4 wk	
Berth-Jones ¹²	a) <i>M vaccae</i> , low dose b) MI of 25% in SASSAD score at 12 wk	a) <i>M vaccae</i> , high dose b) MI of 26% in SASSAD score at 12 wk	a) Placebo b) MI of 24% in SASSAD score at 12 wk
Schram ³⁴	a) MTX/folate b) MI of 42% in SCORAD score at 12 wk	a) AZA b) MI of 39% in SCORAD score at 12 wk	
Capella ¹⁴	a) Montelukast/placebo/nongreasy gel b) MI of 51% in SCORAD score at 6 wk	a) Cetirizine/clarithromycin/mometasone or methylprednisolone/hydrating topical preparations b) MI of 50% in SCORAD score at 6 wk	
Rahmen ³¹	a) Montelukast b) MI of 29% in SCORAD score at 4 wk	a) Antihistamines/hydrocortisone b) MI of 9% in SCORAD score at 4 wk	

Tabla 22: Resumen de eficacia de tratamientos sistémicos para DA moderada-severa en los estudios incluidos en la revisión sistemática ³

Además de la anterior revisión, se dispone de una revisión realizada por Garritsen FM et al. ¹³ de 19 estudios con **foto terapia** que incluye un total de 905 participantes.

A los autores no les fue posible realizar un metaanálisis con estos estudios debido a la heterogeneidad de los mismos. Además, las muestras eran pequeñas.

Con los datos disponibles parece que UVA1 y UVB de espectro reducido son las alternativas más efectivas para el control de la enfermedad.

Uno de los estudios incluidos en esta revisión es un ensayo abierto randomizado de 2001 con 72 pacientes que evaluó la diferencia en calidad de vida y seguridad de pacientes con DA severa tratados con ciclosporina versus UVAB durante un año¹⁴. Los objetivos fueron el número de días en remisión (medida la misma con la escala SCORAD) y la influencia en la calidad de vida. Ciclosporina arrojó resultados superiores a la fototerapia en cuanto a días en remisión.

	Cyclosporin (n= 36)	UVAB (n= 30)	p*
No. of remission days	186 ± 84	114 ± 118	<0.01
Total no. of days in study	354 ± 70	237 ± 141	<0.001
Percent days in remission A ^a	55 ± 23	38 ± 32	<0.05
Percent days in remission B ^b	60 ± 24	37 ± 32	<0.01
No. of therapy visits	17 ± 3	12 ± 6	<0.001
No. of remission visits	9 ± 4	5 ± 5	<0.001
AUC ^c	22 ± 8	30 ± 14	<0.01

*Student's *t*-test.

^aEstimated by counting days following remission visits until the next visit.

^bEstimated by counting days preceding a remission visit since the previous visit.

^cArea under the curve; calculated by linear trapezoidal summation.

Tabla 23: Tiempo en remisión ciclosporina versus UVAB (medias ± DE)¹⁴

5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

No se dispone de comparaciones indirectas publicadas con dupilumab.

5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

En los ensayos disponibles con las posibles alternativas a dupilumab (ciclosporina en su mayoría) las variables que se medían eran diferentes a las variables primarias que se utilizan en los estudios pivotaes de dupilumab.

Además, el número de pacientes que incluían estos estudios era reducido (menos de 100). Esto, sumado a la heterogeneidad en la metodología entre los diferentes ensayos hace que no sea factible realizar comparaciones indirectas ajustadas fiables.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

Debido a la reciente aprobación tanto por parte de la FDA como de la EMA de dupilumab en DA, siendo este el primer fármaco biológico aprobado para esta indicación, las principales guías de práctica clínica aún no han posicionado a dupilumab (y en general a los biológicos) dentro del tratamiento de la patología.

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

Actualmente el NICE está desarrollando un documento titulado "Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis after topical treatments".

Otros organismos como el *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* también se encuentran elaborando un informe.

5.4.3 Opiniones de expertos

Lindsay C Strowd y R Feldman¹⁵ hacen comentarios sobre el ensayo CHRONOS, haciendo hincapié en la reproducibilidad de la población que componía el ensayo en la práctica clínica real. A diferencia de otros estudios, en CHRONOS se permitía la administración de medicación concomitante, en este caso CST.

Recalcan la superioridad tanto en efectividad como en seguridad sobre placebo, afirmando que los pacientes del grupo placebo sufrieron más efectos adversos y más discontinuaciones de tratamiento.

En el estudio de extensión a largo plazo se podrá averiguar la incidencia de los brotes estacionales de la enfermedad en la eficacia de dupilumab. El hecho de que los pacientes del grupo placebo + CST experimenten una mejoría en las variables de eficacia podría estar relacionado con una mayor adherencia al tratamiento con CST dentro del estudio.

En la publicación de Boguniewicz M.¹⁶ y colaboradores concluyen que dada la falta de opciones seguras en tratamiento sistémico de DA moderada-severa, se recomienda dupilumab como una opción en primera línea en el tratamiento sistémico DA moderada-severa en pacientes adultos cuando la enfermedad no esté controlada con terapia tópica.

El fármaco mejoró los síntomas de DA con un perfil de seguridad aceptable aunque la seguridad a largo plazo es desconocida. Resaltan que a medida que se investigan otros agentes específicos, se deberá evaluar su seguridad y eficacia para comprender el papel que podrían desempeñar en el paradigma de tratamiento de DA.

5.4.4 Otras fuentes.

Micromedex: Clasifica dupilumab como categoría IIb. Se puede utilizar con o sin corticosteroides. Los inhibidores tópicos de la calcineurina se deben reservar para las zonas más problemáticas (cara, cuello, áreas genitales y pliegues).

En una comunicación¹⁷ se evaluó si la interrupción del tratamiento con dupilumab tenía impacto en la eficacia y seguridad, a través de un análisis interno del estudio abierto NCT01949311, actualmente en marcha, donde vieron los objetivos de seguridad y eficacia a las 52 semanas. Observaron resultados similares en pacientes que habían suspendido dupilumab durante al menos 3 meses respecto a los que no habían discontinuado el tratamiento.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

Se realizó búsqueda bibliográfica en Medline a fecha septiembre de 2017 con los términos “dupilumab” y “adverse reactions” / “safety”.

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos (EA) más frecuentes para dupilumab son las infecciones e infestaciones (nasofaringitis, infecciones respiratorias del tracto superior, sinusitis, enfermedades oculares (conjuntivitis), enfermedades de la piel y el tejido subcutáneo, reacciones en el sitio de la inyección, enfermedades respiratorias torácicas y del mediastino, patologías del sistema nervioso (dolor de cabeza) e infecciones de la piel no herpéticas y herpéticas (herpes oral). Se calculan los RAR para la pauta bisemanal, que es la aprobada en ficha técnica, en los casos en que se detectan diferencias relevantes respecto a placebo.

Referencia: Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. Blauvelt et al. *The Lancet*, 2017 Jun 10;389(10086):2287-2303⁸

Estudio fase III randomizado (N=740, 3:1:3) doble ciego controlado con placebo, multicéntrico de grupos paralelos. El periodo de estudio fue de 64 semanas (52 de tratamiento y 12 de seguimiento). Los pacientes fueron tratados con dupilumab 300 mg cada dos semanas más CST (n=106) vs dupilumab 300 mg semanal más CST (n=319) vs placebo semanal más CST (n=315).

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Dupilumab bisemanal más CST (N=110)	Dupilumab semanal más CST (N=315)	Placebo más CST (N=315)	RAR (IC 95%)* (pauta bisemanal)
Al menos 1 evento adverso	97 (88)	261 (83)	266 (84)	
Al menos 1 EA grave	4 (4)	9 (3)	16 (5)	
Eventos adversos que conllevaron discontinuación	2 (2)	9 (3)	24 (8)	
Reacciones en la zona de inyección	16 (15)	60 (19)	24 (8)	-7% (-14 a 0)
Dermatitis atópica	20 (18)	52 (17)	144 (46)	
Dolor de cabeza	5 (5)	24 (8)	19 (6)	
Patologías oculares	34 (31)	102 (32)	46 (15)	-16% (-26 a -7)
Conjuntivitis	15 (14)	61 (19)	25 (8)	-6% (-13 a 1)

<i>Enfermedades respiratorias torácicas y del mediastino</i>	13 (12)	45 (14)	53 (17)	
Asma	5 (5)	2 (1)	19 (6)	
Infecciones e infestaciones				
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Dupilumab bisemanal (N=110)	Dupilumab semanal (N=315)	Placebo (N=315)	RAR (IC 95%)*
<i>Infecciones e infestaciones</i>	63 (57)	166 (53)	182 (58)	
Nasofaringitis	25 (23)	60 (19)	60 (19)	
<i>Infecciones respiratorias del tracto superior</i>	11 (10)	43 (14)	32 (10)	
Sinusitis	2 (2)	18 (6)	9 (3)	
<i>Infecciones herpéticas de cualquier tipo</i>	8 (7)	22 (7)	25 (8)	
Herpes oral	4 (4)	15 (5)	9 (3)	
Herpes simplex	3 (3)	5 (2)	2 (1)	
<i>Infección de piel no herpéticas</i>	12 (11)	26 (8)	56 (18)	
(*) Entre paréntesis los porcentajes				

Referencia: Estudio SOLO-1. (Simpson EL et al. N Engl J Med. 2016 Dec 15;375(24):2335-2348. Epub 2016 Sep 30)⁹. Estudio fase III randomizado (n=671) doble ciego controlado con placebo, multicéntrico. El periodo de tratamiento fue de 16 semanas más 12 de seguimiento. Los pacientes fueron tratados con dupilumab 300 mg cada dos semanas (n=224) vs dupilumab 300 mg semanal (n=223) vs placebo semanal (n=224).

Resultados de seguridad				
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Dupilumab bisemanal (N=229)	Dupilumab semanal (N=218)	Placebo (N=222)	RAR (IC 95%)*
<i>Al menos 1 evento adverso</i>	167 (73)	150 (69)	145 (65)	-8% (-16 a 1)
<i>Al menos 1 EA grave</i>	7 (3)	2 (1)	11 (5)	
<i>Eventos adversos que conllevaron discontinuación</i>	4 (2)	4 (2)	2 (1)	
<i>Reacciones en la zona de inyección</i>	19 (8)	41 (19)	13 (6)	
<i>Exacerbaciones de dermatitis atópica</i>	30 (13)	21 (10)	67 (30)	
<i>Dolor de cabeza</i>	21 (9)	11 (5)	13 (6)	
<i>Conjuntivitis alérgica</i>	12 (5)	7 (3)	2 (1)	-4% (-7 a -1)

Infecciones e infestaciones				
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Dupilumab bisemanal (N=229)	Dupilumab semanal (N=218)	Placebo (N=222)	RAR (IC 95%)*
Nasofaringitis	22 (10)	25 (11)	17 (8)	
Infecciones respiratorias del tracto superior	6 (3)	11 (5)	5 (2)	
Conjuntivitis (causa no especificada)	11 (5)	7 (3)	2 (1)	-4% (-7 a -1)
Infecciones herpéticas de cualquier tipo	15 (7)	9 (4)	9 (4)	-2% (-7 a 2)
Herpes oral	9 (4)	4 (2)	4 (2)	
Herpes simplex	7 (3)	2 (1)	3 (1)	
Infección de piel	13 (6)	14 (6)	18 (8)	
Infección (no de piel)	69 (30)	67 (31)	49 (22)	-8% (-16 a 0)

(*) Entre paréntesis los porcentajes

Referencia: Estudio SOLO-2 (Simpson EL et al. N Engl J Med. 2016 Dec 15;375(24):2335-2348. Epub 2016 Sep 30)⁹.
 Estudio fase III randomizado (n=701, 1:1:1) doble ciego controlado con placebo, multicéntrico. El periodo de tratamiento fue de 16 semanas más 12 de seguimiento. Los pacientes fueron tratados con dupilumab 300 mg cada dos semanas (n=233) vs dupilumab 300 mg semanal (n=239) vs placebo semanal (n=236).

Resultados de seguridad				
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Dupilumab bisemanal (N=236)	Dupilumab semanal (N=237)	Placebo (N=234)	RAR (IC 95%)*
Al menos 1 evento adverso	154 (65)	157 (66)	168 (72)	
Al menos 1 EA grave	4 (2)	8 (3)	13 (6)	
Eventos adversos que conllevaron discontinuación	2 (1)	3 (1)	5 (2)	
Reacciones en la zona de inyección	32 (14)	31 (13)	15 (6)	-7% (-13 a -2)
Exacerbaciones de dermatitis atópica	32 (14)	38 (16)	81 (35)	
Dolor de cabeza	19 (8)	22 (9)	11 (5)	
Conjuntivitis alérgica	2 (1)	3 (1)	2 (1)	
Infecciones e infestaciones				
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Dupilumab bisemanal (N=236)	Dupilumab semanal (N=237)	Placebo (N=234)	RAR (IC 95%)*

Nasofaringitis	20 (8)	20 (8)	22 (9)	
Infecciones respiratorias del tracto superior	7 (3)	9 (4)	5 (2)	
Conjuntivitis (causa no especificada)	9 (4)	9 (4)	1 (<1)	-3% (-6 a -1)
Infecciones herpéticas de cualquier tipo	10 (4)	12 (5)	8 (3)	
Herpes oral	8 (3)	9 (4)	4 (2)	
Herpes simplex	0 (0)	1 (<1)	1 (<1)	
Infección de piel	13 (6)	15 (6)	26 (11)	
Infección (no de piel)	58 (25)	61 (26)	57 (24)	
(*) Entre paréntesis los porcentajes				

6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

Ya comentado en apartado 6.1

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

EPAR: Se observó una mayor incidencia de conjuntivitis en los grupos de tratamiento. Los pacientes que tuvieron algún EA ocular eran mayores, con una mayor duración de DA, tenían enfermedad de base más activa y una historia de enfermedades oculares que sugiere haber recibido tratamiento con inmunosupresores. La mayoría de los casos fueron leves-moderados y autolimitados, sin haberse registrado casos graves. Sin embargo, el 10-20% de los casos continuaban activos al finalizar el estudio, por lo que el efecto a largo plazo de la conjuntivitis crónica es desconocido.

La evaluación de los datos de laboratorio indica una eosinofilia transitoria en un grupo minoritario de pacientes dentro de las ramas de tratamiento.

La incidencia de reacciones alérgicas agudas fue similar dentro de los grupos de tratamiento, siendo la mayoría de las mismas relacionadas con la piel.

La experiencia a largo plazo es limitada. Con los datos disponibles hasta la fecha no se detecta un incremento en el riesgo de malignidad, infecciones o eventos graves cardíacos, vasculares, tromboembólicos e isquémicos. El riesgo global de reacciones sistémicas alérgicas y no alérgicas con dupilumab y el potencial inmunogénico de dupilumab parece bajo. Sin embargo, estos datos se confirmarán con el estudio de extensión y con el estudio SOLO-Continue, actualmente en desarrollo.

FDA: El laboratorio fabricante proporcionó una base de datos de seguridad con 2526 sujetos expuestos a dupilumab en 11 estudios. Se identificaron algunas reacciones adversas esperables si tenemos en cuenta que se trata de un fármaco que se administrará vía SC, como las reacciones en la zona de inyección. Los perfiles de seguridad de dupilumab semanal y bisemanal son similares, y también del dupilumab con CST frente a la monoterapia.

- Los EA a nivel ocular fueron reportadas en ambos grupos de tratamiento en mayor proporción que en el grupo placebo, debido en especial a la conjuntivitis (conjuntivitis alérgica). Sin embargo, algunos eventos fueron codificados dentro del grupo de infecciones e infestaciones, como la conjuntivitis bacteriana, que en ocasiones no venía

acompañada de confirmación microbiológica. Todos los eventos relacionados con queratitis fueron descritos solamente en el grupo de dupilumab (estudio CHRONOS). La sequedad de ojo y la blefaritis fueron otros eventos con un desequilibrio claro entre placebo y dupilumab. En general parece haber una relación dosis-respuesta, pero esta relación no ha sido confirmada en el estudio de dupilumab a largo plazo. La mayoría de estos eventos fueron de gravedad baja-media y no acarrearón discontinuación. Aquellos pacientes que desarrollaban problemas a nivel ocular parecían tener menores respuestas en muchas de las variables objetivo. En el estudio de extensión OLE (en curso) se está realizando un examen oftalmológico en determinados puntos temporales del estudio a ciertos pacientes, incluyendo cualquier situación de inflamación oftalmológica como EA.

- En el análisis primario de seguridad se vio una incidencia mayor de infecciones virales en los grupos tratamiento. Esto no se vio en el estudio a largo plazo, donde ocurría lo contrario. Sin embargo, sí que se vio una mayor incidencia de algunos tipos de infección viral en el grupo tratamiento, como el herpes oral o el *herpes simplex*. Los pacientes con DA pueden estar predispuestos a infección por *herpesvirus* debido a las deficiencias en la barrera de la piel. Respecto al eccema herpético y el Herpes Zoster, la incidencia de ambos fue similar entre los distintos grupos. Los pacientes que sufrían estos eventos adversos interrumpían dupilumab hasta resolución del cuadro. No está claro si se debe continuar o interrumpir dupilumab en estos casos, ya que en los estudios muy pocos pacientes se encontraron en esta situación. Sin embargo, esto puede ser tenido en cuenta a la hora del manejo de pacientes de DA que desarrollen la infección.
- La base de datos general de seguridad del fármaco no provee evidencia acerca del empeoramiento de comorbilidades de tipo alérgico como el asma con la discontinuación de dupilumab. Dupilumab está siendo estudiado en la indicación de asma. Es probable que pacientes de DA y asmáticos tratados con el fármaco mejoren en el asma. El laboratorio ha expresado su preocupación de que este tipo de pacientes desescalen su tratamiento antiasmático por mejoría de esta patología. Esta preocupación está fundada en la muerte de un sujeto de uno de los estudios de DA, 84 días tras la última dosis de dupilumab. Sin embargo, no hay suficiente evidencia para relacionar de forma inequívoca la exacerbación asmática con la interrupción de dupilumab.

En una carta al editor, Maurizio Mennini, M.D. et al¹⁸ hipotetizan sobre el hecho de que los casos de conjuntivitis alérgica podrían ser en realidad casos de queratoconjuntivitis, frecuentemente relacionados con la DA, y si el bloqueo de la señalización de IL-4 y IL-13 podría incrementar la actividad de ligandos específicos involucrados en la queratoconjuntivitis atópica en el ojo. Esto limitaría los potenciales usos de dupilumab en el área de las alergias. El autor responde que dupilumab no se asoció a una mayor incidencia de conjuntivitis en la rama de tratamiento vs placebo, lo que sugeriría un mecanismo dependiente de la DA y no relacionado con dupilumab. La causa, según el autor del estudio, es incierta, no siendo todos los casos diagnosticados por oftalmólogos.

En lo que respecta a la principal alternativa, **ciclosporina**, la mayoría de las reacciones adversas son dosis-dependiente y responden a una reducción de la dosis. Los EA descritos en ficha técnica se prevé que sean más frecuentes e intensas en pacientes trasplantados. Las más graves son: infecciones e infestaciones (pueden agravar infecciones preexistentes), neoplasias benignas, malignas e inespecíficas. Otros EA frecuentes son: trastornos del metabolismo y de la nutrición, temblor, migrañas, parestesia, hipertensión, trastornos gastrointestinales, función hepática anormal, hipertrichosis, mialgia, disfunción renal y fatiga.

En la revisión sistemática de ciclosporina mencionada en el apartado de eficacia se dan datos de seguridad para cada fármaco estudiado. La tasa semanal de cualquier EA varió de 1% a 28,2%. La tasa semanal de retirada del fármaco por efectos adversos se situó entre el 0 y el 2%. La tasa semanal de cualquier evento adverso grave varió desde 0 a 2,2%. En 9 de los ensayos aleatorizados estudiados no se observaron efectos adversos graves. Sin embargo, los estudios de ciclosporina frente a placebo, en los que ciclosporina se muestra superior, son de corta duración (10 días a 8 semanas).

A diferencia de dupilumab, el tratamiento con ciclosporina debe ser monitorizado en caso de insuficiencia renal moderada (valores de creatinina <200 µmol/l en adultos, <140 µmol/l en niños), y la dosis inicial no debe superar los 2,5 mg/kg/día. También se aconseja monitorizar en caso de

disfunción hepática, ya que la farmacocinética de ciclosporina se puede ver alterada. En pacientes con hipertensión no controlada también se desaconseja el uso de ciclosporina. En el caso de dupilumab y con la evidencia disponible actualmente, debemos prestar especial atención a los EA a nivel ocular (conjuntivitis, queratitis, blefaritis, sequedad de ojo) y a infecciones virales como el herpes oral.

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

-Trazabilidad: Para mejorar la trazabilidad de los productos biológicos, el nombre y número de lote de los productos administrados deberán ser recopilados.

-Hipersensibilidad: Si se da una reacción de hipersensibilidad, la administración deberá ser interrumpida y se iniciará tratamiento.

-Infección por helmintos: Los pacientes con infección conocida con helmintos no fueron incluidos en los estudios. Dupilumab puede influir en la respuesta inmune frente a helmintos por la inhibición de la señal IL4/IL13. Los pacientes con infección helmíntica preexistente deberán ser tratados de la misma previo al inicio. Si la infección se produce durante el tratamiento y el paciente no responde al tratamiento se deberá discontinuar la administración de dupilumab hasta que la infección se resuelva.

-Los pacientes tratados que desarrollen **conjuntivitis**, no resolviéndose la misma con tratamiento estándar, deberán realizarse un examen oftalmológico.

-Asma: No se ha establecido la eficacia y seguridad. Los pacientes con asma no deben suspender sus tratamientos frente a esta enfermedad sin consultar con el médico. Los pacientes con asma deberán ser monitorizados cuidadosamente tras suspender dupilumab.

-Embarazo: Los datos son limitados. Los estudios en animales no indican daños directos o indirectos en lo que respecta a toxicidad reproductiva. Dupilumab sólo debe ser usado en situación de embarazo si los beneficios superan a los riesgos para el feto.

-Lactancia: Se desconoce si dupilumab es excretado en la leche materna o si se absorbe sistémicamente tras la ingestión. En caso de lactancia se deberá valorar el beneficio-riesgo.

-Fertilidad: Los estudios en animales no muestran influencia alguna en la fertilidad.

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

Se analizan los costes de dupilumab como terapia de referencia. La duración del tratamiento calculada corresponde a coste por año, a pesar de que el tiempo para el que se valoran las covariables primarias en los estudios pivotaes fue de 16 semanas. En el estudio CHRONOS la duración de tratamiento fue de 52 semanas (1 año) y en el estudio de extensión OLE (en curso) se está evaluando la seguridad y la inmunogenicidad a largo plazo. En el ensayo CHRONOS los pacientes con respuesta o con respuesta parcial continuaban tratándose tras las 16 semanas. No se dispone de suficientes datos para establecer la duración óptima del tratamiento, por lo que se espera que sea el facultativo el que valore individualmente cada caso.

En el momento de realizar este informe, dupilumab no tiene precio en España. Sólo hemos encontrado el coste de adquisición en EEUU¹⁹, que tomamos provisionalmente para el análisis económico.

En el caso de ciclosporina la duración del tratamiento no ha sido claramente establecida. Según ficha técnica²⁰, 8 semanas pueden ser suficientes para el control de la enfermedad, aunque el tratamiento de hasta 1 año de duración ha mostrado ser eficaz y bien tolerado. Por ello se decide establecer para la comparación la misma duración de tratamiento que para dupilumab. La dosis de ciclosporina recomendada oscila entre 2,5 a 5 mg/kg/día, repartida en dos tomas diarias. Se calculan los costes para una dosis estimada de aproximadamente 4,2 mg/kg/día en un paciente de 70 kg (300 mg/día), inferior a la dosis máxima (se recomienda disminuir gradualmente la dosis una vez se obtenga respuesta satisfactoria).

En cuanto a la fototerapia, la evidencia disponible señala que los tratamientos más efectivos se realizan con UVA y UVB de banda estrecha¹³. En una revisión sistemática disponible, las duraciones de tratamiento oscilaron entre 3 y 8 semanas en la mayoría de los casos, predominando la pauta de 3 sesiones/semana. Los costes se obtuvieron de un estudio¹⁸ en el que

se compara el coste de diferentes alternativas en psoriasis, en el cual se incluye un ensayo clínico con UVB de banda estrecha a 12 semanas. Se calcularon los costes para esas 12 semanas de tratamiento (en el estudio CHRONOS un 52% de los pacientes de la rama control tuvieron que ser rescatados, por lo que a modo orientativo se estima que los pacientes tratados con fototerapia sufran remisiones de unos 6 meses de media al año).

El coste de la terapia coadyuvante (CST, hidratantes...) no se incluye, pues esta debe ser aplicada independientemente de la terapia sistémica elegida. No se realiza comparación con CSS, ya que estos se deben usar en la práctica clínica únicamente en caso de brotes agudos que no se controlan con tratamiento tópico y, en su caso, sistémico. Su elevado número de EA y la intensidad de las mismas limitan la utilización de los CSS a medio-largo plazo.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	Medicamento		
	Dupilumab Dupixent® 300 mg solución para inyección en jeringa precargada	Ciclosporina Sandimmun neoral® cápsulas blandas 50 mg	Fototerapia con UVB de banda estrecha
Precio unitario (PVL+4%IVA) *	No disponible	0,58 €	140 \$ = 127,27 €
Posología	300 mg/ 14 días (dosis de carga de 600 mg la primera semana)	4.3 mg/kg/día= 300 mg/ día	3 sesiones / semana
Coste día	92,15 €	3,48 €	54,54 €
Coste global tratamiento/año	33.636 €**	1.270 €	4.581 € (12 semanas)
Coste incremental (diferencial) *** respecto a la terapia de referencia	Referencia	-32.366 €	-29.055 €

* Se refiere al coste de la forma farmacéutica (vial, jeringa, comprimido...). Para informes de un hospital, valorar precio del medicamento según ofertas, precios de acuerdo marco, concurso centralizado, etc.
**Precio anual en EEUU (<https://www.nytimes.com/2017/03/28/health/drug-prices-fda-eczema-skin-disease.html?mcubz=1>)
***Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado
****Conversión dólares a euros: 1€=1,1\$

7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

Se dispone de un estudio de coste-utilidad publicado en el que se compara el fármaco evaluado con tratamiento de soporte, en el que se utilizan los datos clínicos de los estudios pivotaes SOLO-1 y SOLO-2.

Economic Evaluation of Dupilumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Adults. A. Kuznik et al. Dermatol Ther (Heidelb). 2017²¹.			
<ul style="list-style-type: none"> - Tipo de estudio: Coste-utilidad - Fuente de datos: Se utilizaron para el estudio los datos de los ensayos pivotaes SOLO-1 y SOLO-2 y se evaluó el coste-utilidad de dupilumab mediante un modelo de Markov en terapia de mantenimiento. También se usaron las historias de reclamos de las mutuas de seguros sanitarios. - Perspectiva: Pagador de EEUU - Población del escenario base: datos clínicos de los ensayos SOLO-1 y SOLO-2 - Variables principales de resultado: Años de vida ajustados por calidad (AVAC) - Horizonte temporal: Respuesta. - Costes incluidos en el estudio: Se excluyen costes de emolientes. Los costes posteriores a las 16 semanas de tratamiento se seleccionaron en los individuos respondedores que mantendrían la pauta bisemanal. Los costes asociados a las reacciones adversas fueron incluidos estimando la necesidad de una visita al médico al menos. - Cálculo de costes (GRDs, e-Salud,...): Coste unidad utilizando el componente médico del <i>Consumer Price Index</i>. - Valores de utilidad considerados: Calidad de vida relacionada con la salud, utilizando como medida EQ-5D. - Análisis de sensibilidad: horizonte temporal a 1 año, 5 años y 10 años y pacientes que consiguen reducción e un 50% en el EASI (EASI-50) - Conflicto de interés: Sanofi y Regeneron Pharmaceuticals, Inc 			
COSTES	Dupilumab bisemanal	Terapia de soporte	Incrementos

Total de costes no asociados a Dupilumab	299.449 \$	331.538 \$	Coste incremental de 32.089 \$
EFFECTOS	Dupilumab bisemanal	Terapia de soporte	Incrementos
AVACs ganados	15.95 AVACs	14.83 AVACs	Incremento AVACs por paciente 1.12 AVACs
Años con respuesta	7.21	3.05	--
PRECIO ANUAL BASADO EN LA UTILIDAD PARA DUPILUMAB EN MANTENIMIENTO			Dupilumab
Umbral de 100.000 \$ AVAC			28.769 \$
Umbral de 150.000 \$ AVAC			39.941 \$

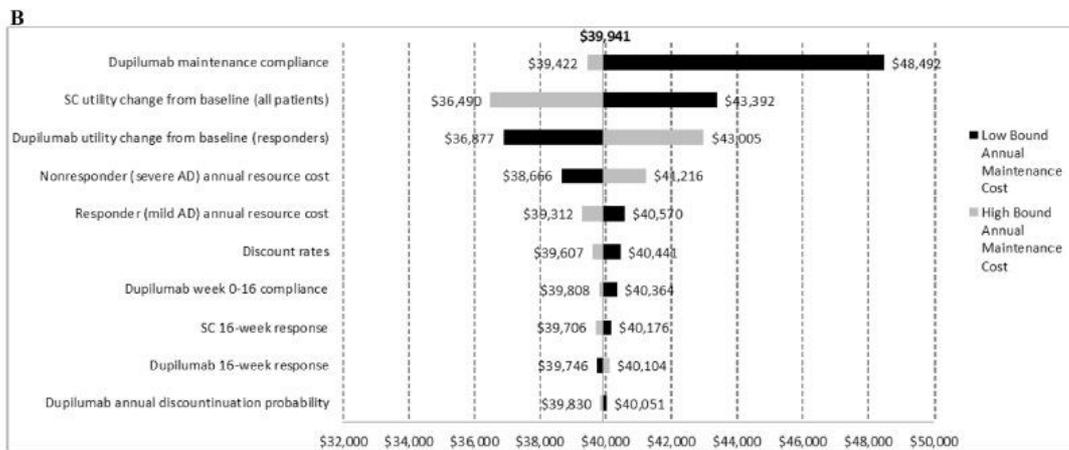
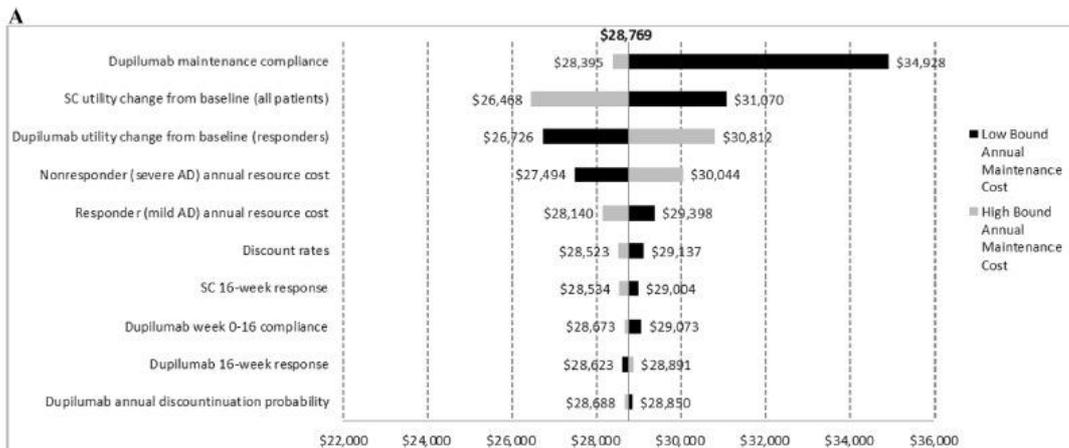


Fig. 2 Tornado diagrams of one-way sensitivity analysis. **a** Value-based pricing based on \$100,000 per QALY gained threshold. **b** Value-based pricing based on \$150,000 per QALY gained threshold. *Vertical lines separating low and high bounds* indicate the base case annual maintenance prices at which dupilumab therapy would be considered cost-effective at the given threshold. *AD* atopic dermatitis, *SC* supportive care

Figura 2: Diagramas tomado del análisis de sensibilidad²¹

Analysis	Dupilumab value-based annual maintenance price			
	\$100,000 threshold	Change from base case	\$150,000 threshold	Change from base case
Response = EASI 50	\$27,752	-\$1017	\$38,698	-\$1243
Time horizon				
1 year	\$19,483	-\$9286	\$27,318	-\$12,623
5 years	\$26,859	-\$1910	\$37,345	-\$2596
10 years	\$28,037	-\$732	\$38,946	-\$995
Dupilumab discontinuation probability				
0.0%	\$29,518	\$749	\$40,960	\$1019
3.0%	\$29,182	\$413	\$40,502	\$561
9.0%	\$28,417	-\$352	\$39,463	-\$478
12.0%	\$28,023	-\$746	\$38,927	-\$1014

Tabla 24: Resultados del análisis de sensibilidad²¹

En el caso base, el precio anual de mantenimiento de la terapia con dupilumab para que sea considerada como coste efectiva, debería ser de 28.770 \$, teniendo en cuenta un umbral de 100.000 \$ por AVAC, y de 39.940 \$ con 150.000 \$ por AVAC. El precio anual de mantenimiento con la terapia bisemanal oscilaría entre 29.000 \$ y 40.000 \$. Se estima que con dupilumab se ganen 1.12 AVACs respecto a la terapia de soporte.

El análisis de sensibilidad muestra que el modelo era robusto frente a los cambios en los parámetros; El coste-eficacia anual de Dupilumab varió entre 26.468-34.928 \$/año, para el escenario de 100.000 \$/AVAC, y entre 36.490-48.492 \$/año para 150.000 \$/AVAC.

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

Para la evaluación en España, hemos de tener en cuenta umbrales de coste/utilidad más reducidos, de 21.000 €/AVAC. Según esto, siguiendo los datos del estudio referido, obtendríamos un precio de referencia para alcanzar coste/efectividad claramente inferior a 10.000 € anuales. El precio para alcanzar coste/efectividad depende en gran medida de la duración estimada del tratamiento, lo cual presenta incertidumbre²².

Aunque la comparación se debería hacer frente a una alternativa, como ciclosporina, la falta de estudios con las alternativas que sean comparables respecto a dupilumab no lo hace posible. Por ello se compara frente a no tratamiento, ya que en los estudios pivotaes dupilumab se enfrenta a placebo. Se toman los datos de NNT correspondientes a la pauta bisemanal de dupilumab, que es la aprobada en ficha técnica.

Coste Eficacia Incremental (CEI). Variables binarias						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%)	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
CHRONOS	Principal	IGA 0/1 y ≥2 puntos de reducción (semana 16)	Terapia de soporte	3,80 (2,76-6,12)	33.636 €	127.816 € (92.835-205.852)
	Principal	EASI 75 (semana 16)	Terapia de soporte	2,19 (1,80-2,80)	33.636 €	73.662 € (60.544-94.180)
SOLO-1	Principal	IGA 0/1 y ≥2 puntos de reducción (semana 16)	Terapia de soporte	3,61 (2,84-4,95)	33.636 €	121.425 € (95.526-166.498)

Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA-SAFH) Modelo de informe base: MADRE 4.0 (GENESIS)	DUPILUMAB
	Dermatitis atópica moderada-severa

	Principal	<i>EASI 75 (semana 16)</i>	Terapia de soporte	2,73 (2,24-3,50)	33.636 €	91.826 € (75.344-117.726)
SOLO-2	Principal	<i>IGA 0/1 y ≥2 puntos de reducción (semana 16)</i>	Terapia de soporte	3,63 (2,88-4,89)	33.636 €	122.098 € (96.871-164.480)
	Principal	<i>EASI 75 (semana 16)</i>	Terapia de soporte	2,91 (2,38-3,76)	33.636 €	97.880 € (80.053-126.471)

Se presenta el resultado de CEI base según el NNT calculado en el apartado 5.2 y del coste incremental o diferencial del apartado 7.1

Según los ensayos pivotaes CHRONOS, SOLO-1 y SOLO-2 y los costes del tratamiento, por cada paciente adicional que alcance el objetivo de mejoría en la enfermedad determinado por las variables principales de los estudios pivotaes, el coste adicional estimado oscila entre 73.662 € y 127.816 €, sin tener en cuenta los intervalos de confianza del 95%. En el peor de los casos, se necesitarán 127.816 € (92.835 €-205.852 €) para que un paciente tratado con dupilumab respecto de uno que no reciba tratamiento sistémico alcance el objetivo de IGA 0/1 y ≥2 puntos de reducción a las 16 semanas.

En este punto hay que recordar que los pacientes recibían además CST y otro tipo de terapia coadyuvante como emolientes o lociones hidratantes.

Se realiza un análisis de sensibilidad suponiendo una reducción del 20% del precio encontrado para la utilización de dupilumab en EEUU.

Coste Eficacia Incremental (CEI). Análisis de sensibilidad con reducción del precio del 20%						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%)	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
CHRONOS	Principal	<i>IGA 0/1 y ≥2 puntos de reducción (semana 16)</i>	Terapia de soporte	3,80 (2,76-6,12)	26.909 €	102.253 € (74.268-164.681)
	Principal	<i>EASI 75 (semana 16)</i>	Terapia de soporte	2,19 (1,80-2,80)	26.909 €	58.930 € (48.435-75.344)
SOLO-1	Principal	<i>IGA 0/1 y ≥2 puntos de reducción (semana 16)</i>	Terapia de soporte	3,61 (2,84-4,95)	26.909 €	97.140 € (76.421-133.198)
	Principal	<i>EASI 75 (semana 16)</i>	Terapia de soporte	2,73 (2,24-3,50)	26.909 €	73.460 € (60.275-94.180)
SOLO-2	Principal	<i>IGA 0/1 y ≥2 puntos de reducción (semana 16)</i>	Terapia de soporte	3,63 (2,88-4,89)	26.909 €	97.678 € (77.496-131.584)
	Principal	<i>EASI 75 (semana 16)</i>	Terapia de soporte	2,91 (2,38-3,76)	26.909 €	78.304 € (64.042-101.177)

Se presenta el resultado de CEI base según el NNT calculado en el apartado 5.2 y del coste incremental o diferencial del apartado 7.1

Así, el coste adicional estimado oscila entre 58.930 € y 102.253 € por paciente tratado, sin tener en cuenta los intervalos de confianza del 95%. En el peor de los casos, se necesitarán 102.253 € (74.268 €-164.681 €) para que un paciente tratado con dupilumab respecto de uno que no reciba tratamiento sistémico alcance el objetivo de IGA 0/1 y ≥2 puntos de reducción a las 16 semanas.

Hay que recordar que, según el diseño del estudio, tras la semana 2 los pacientes con una DA severa que no remitiera podían ser rescatados con tratamiento sistémico o fototerapia. En ese

caso el estudio para ese paciente se debía detener, pero podía continuar tras un periodo de lavado de 5 vidas medias (1 mes si fototerapia). El 8% y el 3% de los pacientes de los grupos de tratamiento bisemanal y semanal, respectivamente, tuvieron que ser rescatados con terapia sistémica, frente a un 13% en el grupo placebo. Los pacientes que recibían tratamiento de rescate se consideraban no respondedores de cara al análisis estadístico.

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

En el área de un hospital que atiende a 300.000 habitantes se ha estimado en 495 envases el consumo trimestral de inhibidores de calcineurina tópicos, cuya única indicación es la dermatitis atópica. El tratamiento es a menudo intermitente en ciclos de 3 semanas. En una muestra de 20 pacientes se encontró una media de consumo de 1,05 envases/paciente. Por tanto, estimamos que están en tratamiento 471 pacientes.

En una revisión sistemática, encontramos que el 89% de los pacientes responden de forma moderada a inhibidores de calcineurina tópicos (un solo ensayo - Luger et al., 2004; datos solamente disponibles para pimecrolimus)²³. Si consideramos el 11% de no respondedores como posibles candidatos a tratamiento, obtenemos una población diana de 47 pacientes en el área hospitalaria, unos 16/100.000 habitantes. Esto supone 1344 para Andalucía y 7449 en España².

Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en un hospital que atiende a 300.000 habitantes, coste estimado anual y unidades de eficacia anual

Estudio-variable	Número estimado de pacientes	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
CHRONOS/IGA	47	26.909 €	3,80	1.264.723€	12
CHRONOS/EASI-75			2,19		21
SOLO-1/IGA			3,61		13
SOLO-1/EASI-75			2,73		17
SOLO-2/IGA			3,63		13
SOLO-2/EASI-75			2,91		16

Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en Andalucía, coste estimado anual y unidades de eficacia anual (1344 pacientes)

Estudio-variable	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
CHRONOS/IGA	26.909 €	3,80	36.165.696 €	354
CHRONOS/EASI-75		2,19		614
SOLO-1/IGA		3,61		372
SOLO-1/EASI-75		2,73		492
SOLO-2/IGA		3,63		370
SOLO-2/EASI-75		2,91		462

Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en España, coste estimado anual y unidades de eficacia anual (7449 pacientes)

Estudio-variable	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
CHRONOS/IGA	26.909 €	3,80	200.445.141 €	1.960
CHRONOS/EASI-75		2,19		3.401
SOLO-1/IGA		3,61		2.063
SOLO-1/EASI-75		2,73		2.729
SOLO-2/IGA		3,63		2.052
SOLO-2/EASI-75		2,91		2.560

En resumen, durante un año serán tratados un número estimado de 7.449 pacientes en España con el nuevo fármaco. El coste anual adicional se estima en unos 200 millones de euros.

El número estimado de pacientes que obtendrán beneficio (definido como reducción IGA 0/1 o reducción del mismo en al menos 2 puntos o EASI-75) durante el periodo de un año será de unos 2.000-3.500.

Hay que tener en cuenta que para calcular el CEI se están utilizando las covariables primarias, que miden respuestas a las 16 semanas, aunque luego el impacto económico y las unidades de eficacia se expresen en el periodo de un año.

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

No procede.

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

8.1 Descripción de la conveniencia

Se trata de un medicamento de administración subcutánea en pauta bisemanal.

8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

La vía de administración puede tener menos aceptabilidad por parte del paciente, al tratarse de una vía parenteral.

Por otro lado, la pauta bisemanal puede favorecer la adherencia, sobre todo si la comparamos con su principal alternativa ciclosporina (ciclosporina se administra vía oral dos veces al día, debiendo darse la administración a la misma hora).

9. AREA DE CONCLUSIONES.

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

EFICACIA

- Variable de mayor relevancia clínica en la patología estudiada.

En el ensayo CHRONOS se evaluó dupilumab + CST frente a placebo + CST. En SOLO-1 y SOLO-2 se evaluó dupilumab frente a placebo. En los tres ensayos pivotaes las covariables principales se midieron a las 16 semanas. Estas fueron alcanzar IGA 0/1 y reducción de al menos 2 puntos en el mismo y lograr un EASI-75.

Se describe a continuación el resultado de las mismas con la pauta bisemanal, que es la aprobada en ficha técnica.

- CHRONOS:
 - o IGA 0/1 y ≥ 2 puntos de reducción: 41 (39%) vs 39 (12%) en placebo.
 - o EASI-75: 73 (69%) vs 73 (23%) en placebo.
- SOLO-1:
 - o IGA 0/1 y ≥ 2 puntos de reducción: 85 (38%) vs 23 (10%) en placebo.
 - o EASI-75: 115 (51%) vs 33 (15%) en placebo.
- SOLO-2:
 - o IGA 0/1 y ≥ 2 puntos de reducción: 84 (36%) vs 20 (8%) en placebo.

- EASI-75: 103 (44%) vs 28 (12%).

- Otras variables.

En el caso del estudio CHRONOS también se midió la proporción de pacientes que lograba los mismos objetivos que se describen en las covariables primarias, pero en este caso en la semana 52:

- IGA 0/1 y ≥ 2 puntos de reducción: 32 (36%) vs 33 (13%) en placebo.
- EASI-75: 58 (65%) vs 57 (22%) en placebo.

El resto de variables secundarias de relevancia se describen en el apartado de eficacia.

- Relevancia clínica.

El tamaño muestral se estimó para lograr detectar diferencias del 29% en la variable principal IGA 0/1 y ≥ 2 puntos de reducción a las 16 semanas y una diferencia de 43% en la variable principal EASI-75 (potencia estadística del 99%). Estas asunciones se basaron en los resultados del estudio fase IIa (R668-AD-1117²²).

Los resultados finales en las diferencias de medias en las covariables primarias IGA y EASI fueron favorables a dupilumab con las dos pautas, semanal y bisemanal y estadísticamente significativos en todos los estudios. Sin embargo, en todos los casos el RAR obtenido para la variable IGA se sitúa por debajo del valor mínimo de relevancia clínica del 29% (excepto para la pauta bisemanal en el estudio SOLO-2, donde RAR=29%). Este valor sí queda incluido en los IC95%. De igual forma ocurre para la variable principal EASI a las 16 semanas, donde tan solo en la pauta bisemanal en el estudio CHRONOS (RAR=46(36-56)) el RAR está por encima del valor mínimo de relevancia clínica considerado para el cálculo muestral. Por ello se puede concluir que existe un beneficio en eficacia frente a placebo, pero su relevancia clínica es modesta.

- Subpoblaciones

No se han encontrado subpoblaciones donde el fármaco pueda ser más o menos eficaz.

- Limitaciones

La amplia mayoría de los pacientes que padecen DA moderada-severa son niños y en los estudios con dupilumab se incluyen pacientes mayores de 18 años. Actualmente, se encuentran en curso ensayos en este grupo de población.

SEGURIDAD

En general, dupilumab parece tener un perfil de seguridad aceptable.

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes son las infecciones e infestaciones (nasofaringitis, infecciones respiratorias del tracto superior, sinusitis), enfermedades oculares (conjuntivitis), enfermedades de la piel y el tejido subcutáneo, reacciones en el sitio de la inyección, enfermedades respiratorias torácicas y del mediastino, patologías del sistema nervioso (dolor de cabeza) e infecciones de la piel no herpéticas y herpéticas (herpes oral).

Hay que prestar especial atención a las reacciones adversas a nivel ocular, en particular a la conjuntivitis. La conjuntivitis bacteriana fue codificada dentro del grupo de infecciones e infestaciones, en ocasiones sin acompañarse de confirmación microbiológica, lo cual podría hacer sospechar que se dieran un mayor número de conjuntivitis alérgicas de las especificadas. Otras fueron blefaritis, sequedad de ojos o queratitis, si bien en su mayoría fueron de intensidad leve/moderada.

En lo que respecta a las infecciones virales, se detectó una mayor incidencia de infección por herpesvirus en el grupo de tratamiento. No está claro si se debe continuar o interrumpir dupilumab

en estos casos, ya que en los estudios muy pocos pacientes se encontraron en esta situación. Sin embargo, esto puede ser tenido en cuenta a la hora del manejo de pacientes de DA que desarrollen la infección.

- Subpoblaciones

-Infección por helmintos: Los pacientes con infección helmíntica preexistente deberán ser tratados de la misma previo inicio de dupilumab. Si la infección se produce durante el tratamiento con dupilumab y el paciente no responde al tratamiento se deberá discontinuar la administración hasta que la infección se resuelva.

-Los pacientes tratados que desarrollen conjuntivitis, no resolviéndose la misma con tratamiento estándar, deberán realizarse un examen oftalmológico.

-Asma: Los pacientes con asma no deben suspender sus tratamientos frente a esta enfermedad sin consultar con el médico. Los pacientes con asma deberán ser monitorizados cuidadosamente tras suspender dupilumab.

-Embarazo: Dupilumab sólo debe ser usado en situación de embarazo si los beneficios superan a los riesgos para el feto.

-Lactancia: En caso de lactancia se deberá valorar el beneficio-riesgo.

COSTE

El coste adicional estimado (teniendo en cuenta una reducción del 20% respecto del precio encontrado para EEUU) es de 26.909 € por paciente tratado. En el peor de los casos, se necesitarán 102.253 € (74.268 €-164.681 €) para que un paciente tratado con dupilumab respecto de uno que no reciba tratamiento sistémico alcance el objetivo de IGA 0/1 y ≥ 2 puntos de reducción a las 16 semanas.

Se estima que durante un año serán tratados un mínimo de 7.449 pacientes con el nuevo fármaco **en España**. El coste anual adicional en el estado se estima en 200.445.141 € millones de euros. El número estimado de pacientes que obtendrán beneficio (definido como reducción IGA 0/1 o reducción del mismo en al menos 2 puntos o EASI-75) durante el periodo de un año será de unos 2000-3500.

9.2 Decisión

A-1. NO SE INCLUYE EN LA GFT: resolución de no financiación en España.

La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Dupixent® (dupilumab).

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. Lawrence F et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Journal of American Academy of Dermatology. Vol 70, n2. 2014.
2. INE.es[internet]. Web del Instituto Nacional de Estadística. [Citado 15/11/2017] Disponible en <http://www.ine.es/>
3. Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, Limpens J, Schmitt J. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systemic review. J Allergy Clin Immunol. 2014;133(2):429-438.
4. Dirección General del Servicio Andaluz de Salud. Resolución SA 0523/13 de 27 de noviembre de 2013, autorización de visado de recetas de Micofenolato mofetilo para su utilización, con carácter excepcional, en una indicación no autorizada en ficha técnica.
5. Dirección General del Servicio Andaluz de Salud. Resolución SA 029/14 de 6 de marzo de 2014, autorización visado de receta de tacrolimus para su utilización, con carácter excepcional, en una indicación no autorizada en ficha técnica.
6. Ema.europa.eu [internet]. Londres. [Citado 15/11/2017]. Informe EPAR de la EMA. Disponible en <http://www.ema.europa.eu/ema/>
7. aemps.gob.es [internet]. Ficha técnica de Dupilumab. [Citado 15/11/2017] Disponible en www.aemps.gob.es
8. Blauvelt et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet, 2017 Jun 10;389(10086):2287-2303. 7. Simpson EL et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. N Engl J Med. 2016 Dec 15;375(24):2335-2348.
9. Simpson EL. Dupilumab Improves General Health-Related Quality of Life in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Pooled Results from Two Randomized, Controlled Phase 3 Clinical Trials. Dermatol Ther (Heidelb) (2017) 7:243–248.
10. FDA.gov [internet]. Silver Spring. [citado 15/11/2017]. Informe CDER de la FDA. Disponible en <https://www.fda.gov>
11. Yue Han et al. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of adult atopic dermatitis: A meta-analysis of randomized clinical trials. JACI, 2017, vol 140, issue 3, p.888-891.
12. Xu X, Zheng Y, Zhang X, He Y, Li C. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults Oncotarget. 2017 Nov 18;8(65):108480-108491.
13. Garritsen FM, Brouwer MW, Limpens J, Spuls PI. Br J Dermatol. Photo(chemo)therapy in the management of atopic dermatitis: an updated systematic review with implications for practice and research. . 2014;170(3):501.
14. Granlund H, Erkkö P, Remitz A et al. Comparison of cyclosporin and UVAB phototherapy for intermittent one-year treatment of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol 2001; 81:22–7.
15. Lindsay C Strowd, Steven R Feldman. Dupilumab for atopic dermatitis, The Lancet, 2017. Vol 389.
16. Boguniewicz M et al. Expert Perspectives on Management of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A multidisciplinary Consensus addressing current and emerging therapies. J Allergy Clin Immunol Pract. November/December 2017.

17. Beck LA et al. Treatment interruption did not impact efficacy or long-term safety of dupilumab: A phase 3 open-label trial. University of Rochester Medical Center, Rochester. Clinical Research: Pathophysiology and Therapeutics. 2017.
18. Maurizio Mennini, MD et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *n engl j med*. 2017. 376;11.
19. Logan S, D'Souza, MD and Michael J. Payette. Estimated cost efficacy of systemic treatments that are approved by the US Food and Drug Administration for the treatment of moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2017. 72(4):589-98.
20. [aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es) [internet]. Ficha técnica de Ciclosporina. [Citado 15/11/2017] Disponible en www.aemps.gob.es
21. Kuznik A et al. Economic Evaluation of Dupilumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Adults. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017.
22. SEFH.ES [internet]. [Citado 15/11/2017]. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/GUIA_EE_IP_GENESIS-SEFH_19_01_2017.pdf pág 118
23. El-Batawy MM, Bosseila MA, Mashaly HM, Hafez VS. Topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Sci*. 2009 54(2):76-87.
24. [Clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) [internet]. [Citado 15/11/2017]. Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01548404>

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:** Andrés Sánchez Ruiz¹, M^a Dolores Cantudo Cuenca², Emilio J. Alegre del Rey³.

– **Institución en la que trabaja:** Servicio Andaluz de Salud¹, Hospital San Juan de Dios (Sevilla)², Hospital Universitario Puerto Real³.

– **Institución que le vincula al informe:** GHEMA

Participación en el informe de evaluación como:

- Autor: Andrés Sánchez Ruiz, Emilio J. Alegre del Rey.
- Tutora: M^a Dolores Cantudo Cuenca.

Tras haber 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

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

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: 02/05/2018

FIRMA: Andrés Sánchez, M^a Dolores Cantudo, Emilio J. Alegre

ANEXOS

Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane). Evaluaciones del riesgo de sesgo. ESTUDIO CHRONOS			
Item	Descripción (cita)	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	Patients were randomly assigned (...) using a central randomisation scheme provided by an interactive voice/web response system, stratified by baseline disease severity (...) and geographical region.	Sistema automático que impide el sesgo de selección	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	Placebo was provided in identical syringes.	Apariencia externa de placebo y tratamiento idénticas	Bajo riesgo
Sesgo de realización			
Cegamiento de los participantes y del personal	Placebo was provided in identical syringes.	Los pacientes y el personal no pueden diferenciar los lotes de placebo de los de tratamiento	Bajo riesgo
Sesgo de detección			
Cegamiento de los evaluadores	Blinded study drug kits with a medication numbering system were used. The study was unblinded after database lock,	Doble ciego	Bajo riesgo
Cegamiento de los del resultado	The study remained blinded to all individuals (including patients, investigators, and study personnel) until the time of prespecified unblinding. Blinded study drug kits with a medication numbering system were used.	Doble ciego	Bajo riesgo
Sesgo de desgaste			
Manejo de los datos de resultado incompletos	Efficacy analyses for week 52 and timecourse over each study visit were done in the subset of full analysis set patients (FAS-52) who were randomised by April 27, 2015, and would have completed the week 52 visit by April 27, 2016		Bajo riesgo
Sesgo de notificación			
Notificación selectiva de resultados	-	Se evaluaron y publicaron los resultados de las variables preespecificadas en el diseño del estudio	Bajo riesgo
Otros sesgos			

Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane). Evaluaciones del riesgo de sesgo ESTUDIOS SOLO-1 y SOLO-2			
Item	Descripción (cita)	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	Randomization was conducted by means of a central interactive voiceresponse system and was stratified according to disease severity disease severity (IGA score, 3 vs. 4) and region.and geographical region.	Sistema automático que impide el sesgo de selección	Bajo riesgo

Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA-SAFH) Modelo de informe base: MADRE 4.0 (GENESIS)	DUPILUMAB
	Dermatitis atópica moderada-severa

Ocultación de la asignación	Blinded, coded kits containing dupilumab or placebo were used to mask the assigned treatment.	Apariencia externa de placebo y tratamiento idénticas	Bajo riesgo
Sesgo de realización			
Cegamiento de los participantes y del personal	Blinded, coded kits containing dupilumab or placebo were used to mask the assigned treatment. Patients who were assigned to receive dupilumab every other week were given matching placebo on the off weeks in order to preserve the blinding	Los pacientes y el personal no pueden diferenciar los lotes de placebo de los de tratamiento	Bajo riesgo
Sesgo de detección			
Cegamiento de los evaluadores	Blinded study drug kits with a medication numbering system were used. The study was unblinded after database lock,	Doble ciego	Bajo riesgo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Data were not analyzed until after the statistical analysis plans were finalized on January 26, 2016.	No se analizaron los datos hasta finalizar el análisis estadístico	Bajo riesgo
Sesgo de desgaste			
Manejo de los datos de resultado incompletos	-	No se especifica si los pacientes que habían sido rescatados a partir de la semana 2 por DA severa en los cuales dupilumab no había sido efectivo pero después se reiniciaba, mostraban respuesta.	Alto riesgo
Sesgo de notificación			
Notificación selectiva de resultados	-	Se evaluaron y publicaron los resultados de las variables preespecificadas en el diseño del estudio	Bajo riesgo
Otros sesgos			
	-	-	-

CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE LOS ENSAYOS		
	SI /NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	NO	Se podría haber comparado frente a ciclosporina, que era el único tratamiento sistémico para DA con indicación
¿Son importantes clínicamente los resultados?	Dudoso	En todos los casos el RAR obtenido para la variable IGA se sitúa por debajo del valor mínimo de relevancia clínica del 29% (excepto para la pauta bisemanal en el estudio SOLO-2, donde RAR=29%). Este valor sí queda incluido en los IC95%. De igual forma ocurre para la variable principal EASI a las 16 semanas, donde tan solo en la pauta bisemanal en el estudio CHRONOS (RAR=46(36-56)) el RAR está por encima del valor mínimo de relevancia clínica considerado para el cálculo muestral. Por ello se puede concluir que existe un beneficio en eficacia frente a placebo, pero su relevancia clínica es modesta.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	NO	En la práctica clínica diaria no siempre se usan escalas de valoración como las utilizadas en los estudios.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	Dudoso	Algunos criterios de elegibilidad pueden resultar un tanto restrictivos. En cuanto a las terapias recibidas previamente los grupos control y tratamiento están equilibrados.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	NO	Para ello sería necesario evaluar a los pacientes en la práctica clínica real con las mismas escalas de valoración utilizadas en los ensayos.
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	-	No se han detallado los fármacos en concreto recibidos previamente (ej ciclosporina). No se ha especificado el tiempo total que los pacientes habían sido tratados con dupilumab.

5. ECULIZUMAB en miastenia gravis refractaria y generalizada con anticuerpos anti-AchR

AUTORES:

Mercedes Manzano García
Yolanda Borrego Izquierdo

**INFORMES DE EVALUACIÓN DE
MEDICAMENTOS**

2018

**Grupo Hospitalario de Evaluación de
Medicamentos de Andalucía**

ECULIZUMAB

En miastenia gravis refractaria y generalizada con anticuerpos anti-AchR

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Junio 2018

ISBN: 978-84-09-05916-4
Depósito legal: H-282-2018

Tabla de contenido

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME	2
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN	2
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	3
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud	3
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias	4
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares	5
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA	5
4.1 Mecanismo de acción	6
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación	6
4.3 Posología, forma de preparación y administración	6
4.4 Utilización en poblaciones especiales	6
4.5 Farmacocinética	7
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA	7
5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada	7
5.1.b Variables utilizadas en los ensayos	8
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos	9
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados	10
A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:	10
B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital	11
C. Relevancia clínica de los resultados	12
C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica	12
5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas	12
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones	13
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas	13
5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)	13
5.4 Evaluación de fuentes secundarias	13
5.4.1 Guías de Práctica clínica	13
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes	13
5.4.3 Opiniones de expertos	13
5.4.4 Otras fuentes	13
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD	13
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica	14
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos	14
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad	15
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales	15
7. AREA ECONÓMICA	16
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental	16

7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados	16
7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios	16
7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital	16
7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.	17
7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal.....	17
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.	17
8.1 Descripción de la conveniencia ¹²	17
8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento	17
9. AREA DE CONCLUSIONES.	17
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas.....	17
9.2 Decisión	19
9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)	19
9.4 Plan de seguimiento	19
10. BIBLIOGRAFÍA	20
11. ANEXOS	21
APARTADO 5.2.b.A. Validez interna.....	21
APARTADO 5.2.b.B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital	21

Glosario:

AchR: receptor de acetilcolina

AZA: Azatioprina

CYC: Ciclosporina

HPN: Hemoglobina paroxística nocturna

MGFA: Fundación Americana de Miastenia Gravis

MTX: Metotrexato

MMF: Micofenolato mofetilo

MG: Miastenia gravis

MGg: Miastenia gravis generalizada

SHUa: Síndrome hemolítico urémico atípico

TAC: Tacrolimus

TIS: Terapia inmunosupresora

Revisado por el Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA).

Citar este informe como: Manzano-García M. Mercedes; Borrego-Izquierdo Yolanda. Eculizumab en miastenia gravis refractaria y generalizada con anticuerpos anti-AchR. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Junio 2018.

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: Eculizumab

Indicación clínica: Miastenia gravis refractaria y generalizada con anticuerpos anti-AchR

Autores / Revisores: Mercedes Manzano García, Yolanda Borrego Izquierdo

Tipo de informe: Original

Declaración de conflicto de Intereses de los autores: No existe conflicto de intereses.

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.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

3.1 Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico: Eculizumab.
Nombre comercial: Eculizumab.
Laboratorio: Alexion Europe Sas.
Grupo terapéutico. Agentes inmunosupresores selectivos.
Código ATC: L04AA25
Vía de administración: IV.
Tipo de dispensación: Dispensación Hospitalaria.
Información de registro:

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código Nacional	Coste por unidad PVP + IVA (1) (2)	Coste por unidad PVL + IVA (2)
Eculizumab 300 mg solución para perfusión (vial 30 mL)	1 vial	659702		4.450 euros + IVA

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Descripción del problema de salud	
Definición	La MG es una enfermedad autoinmune de la unión neuromuscular mediada por anticuerpos frente a proteínas localizadas en la membrana post-sináptica de la placa motora. Se caracteriza por fatigabilidad y debilidad de la musculatura voluntaria. Es una enfermedad poco frecuente ¹ .
Principales manifestaciones clínicas	La principal manifestación clínica en la MG es la fatiga muscular fluctuante que suele acompañarse de debilidad muscular. Los síntomas y signos de la miastenia dependen en todo momento de la musculatura implicada que incluye: <ol style="list-style-type: none"> 1) Diplopía y ptosis palpebral. 2) Debilidad de la musculatura facial. 3) Fatigabilidad de la musculatura cervical y en numerosas ocasiones de los maseteros, con claudicación mandibular. 4) Afectación de la musculatura bulbar que produce disfagia, disfonía, disartria y disnea. 5) Debilidad y fatigabilidad de los músculos de las extremidades superiores e inferiores²⁻³.
Incidencia y prevalencia	La MG es una enfermedad rara que tiene una prevalencia de un caso por cada 5000 habitantes. Tiene una presentación bimodal, con un primer pico entre los 15-35 años y predominio en mujeres y un segundo pico en pacientes mayores de 60 años ³⁻⁴ .

Evolución / Pronóstico	La MG muestra por lo general un curso lento. Si se administra un tratamiento adecuado, el pronóstico es favorable: la debilidad muscular patológica (miastenia) no influye negativamente sobre la esperanza de vida. La tasa de supervivencia de la MG se sitúa muy por encima del 95%.																																																											
Estadía	<p>Cuadro 1. Distribución en los órganos del timoma según la gravedad clínica de la miastenia grave (5,6)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Osseman- Genkins</th> <th colspan="3">Myasthenia Gravis Foundation of America</th> </tr> <tr> <th>Clase</th> <th>Definición</th> <th>% de timoma</th> <th>Clase</th> <th>Definición</th> <th>% de timoma</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>Limitada a región ocular</td> <td>3</td> <td>I</td> <td>Limitada a región ocular</td> <td>1,93</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">II A</td> <td>Generalizada leve: sin compromiso respiratorio</td> <td>34,5</td> <td rowspan="2">II</td> <td>Músculos diferentes a los oculares, compromiso ocular de cualquier gravedad</td> <td>27,1</td> </tr> <tr> <td>Generalizada moderada grave: con mayor compromiso bulbar</td> <td>53</td> <td>A</td> <td>Leve: compromiso de predominio apendicular, axial o de ambos</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">III</td> <td rowspan="2">Aguda respiratoria: compromiso bulbar, axial y de extremidades, con debilidad respiratoria</td> <td rowspan="2">9,2</td> <td>B</td> <td>Leve: compromiso de predominio bulbar, respiratorio o ambos</td> <td></td> </tr> <tr> <td>III A</td> <td>Moderada: compromiso de predominio apendicular, axial o ambos</td> <td>37,7</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">IV</td> <td rowspan="2">Grave tardía: compromiso general progresivo</td> <td rowspan="2">-</td> <td>B</td> <td>Moderada: compromiso de predominio bulbar, respiratorio o de ambos</td> <td></td> </tr> <tr> <td>IV A</td> <td>Grave: compromiso de predominio apendicular, axial o de ambos</td> <td>10,6</td> </tr> <tr> <td>V</td> <td>Asistencia respiratoria mecánica</td> <td>-</td> <td>B</td> <td>Grave: compromiso de predominio bulbar, respiratorio o de ambos</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>V</td> <td>Intubación, con asistencia respiratoria mecánica o sin ella</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Osseman- Genkins			Myasthenia Gravis Foundation of America			Clase	Definición	% de timoma	Clase	Definición	% de timoma	I	Limitada a región ocular	3	I	Limitada a región ocular	1,93	II A	Generalizada leve: sin compromiso respiratorio	34,5	II	Músculos diferentes a los oculares, compromiso ocular de cualquier gravedad	27,1	Generalizada moderada grave: con mayor compromiso bulbar	53	A	Leve: compromiso de predominio apendicular, axial o de ambos		III	Aguda respiratoria: compromiso bulbar, axial y de extremidades, con debilidad respiratoria	9,2	B	Leve: compromiso de predominio bulbar, respiratorio o ambos		III A	Moderada: compromiso de predominio apendicular, axial o ambos	37,7	IV	Grave tardía: compromiso general progresivo	-	B	Moderada: compromiso de predominio bulbar, respiratorio o de ambos		IV A	Grave: compromiso de predominio apendicular, axial o de ambos	10,6	V	Asistencia respiratoria mecánica	-	B	Grave: compromiso de predominio bulbar, respiratorio o de ambos					V	Intubación, con asistencia respiratoria mecánica o sin ella	-
Osseman- Genkins			Myasthenia Gravis Foundation of America																																																									
Clase	Definición	% de timoma	Clase	Definición	% de timoma																																																							
I	Limitada a región ocular	3	I	Limitada a región ocular	1,93																																																							
II A	Generalizada leve: sin compromiso respiratorio	34,5	II	Músculos diferentes a los oculares, compromiso ocular de cualquier gravedad	27,1																																																							
	Generalizada moderada grave: con mayor compromiso bulbar	53		A	Leve: compromiso de predominio apendicular, axial o de ambos																																																							
III	Aguda respiratoria: compromiso bulbar, axial y de extremidades, con debilidad respiratoria	9,2	B	Leve: compromiso de predominio bulbar, respiratorio o ambos																																																								
			III A	Moderada: compromiso de predominio apendicular, axial o ambos	37,7																																																							
IV	Grave tardía: compromiso general progresivo	-	B	Moderada: compromiso de predominio bulbar, respiratorio o de ambos																																																								
			IV A	Grave: compromiso de predominio apendicular, axial o de ambos	10,6																																																							
V	Asistencia respiratoria mecánica	-	B	Grave: compromiso de predominio bulbar, respiratorio o de ambos																																																								
			V	Intubación, con asistencia respiratoria mecánica o sin ella	-																																																							

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

El tratamiento actual de la MG generalizada, se escinde en cuatro partes⁷⁻⁸:

- Medidas generales:
Evitar desencadenantes como fármacos, realizar descansos intermitentes, conocer los propios límites y evitar la inactividad.
- Tratamiento frente a los síntomas:
No modifica la actividad de la enfermedad, además, es el tratamiento único en muchos casos. En general, el tratamiento de la MG debe hacerse a la medida de cada paciente. En el tratamiento sintomático, son los inhibidores de la colinesterasa los fármacos de elección. La piridostigmina es el único fármaco que los representa. Tiene un efecto rápido pero poco duradero, con algunos efectos secundarios leves. En caso de crisis colinérgica, debe administrarse lentamente 0,6 mg de sulfato de atropina via IV.
- Tratamientos de la base de la enfermedad: Entre ellos destaca:

Timectomía: Es una intervención especial opcional que se aplica a personas jóvenes con la idea de evitar tratamiento farmacológico. Si no hay timoma, es recomendada a menores de 60 años, para aumentar la probabilidad de remisión. Si hay timoma, estaría indicada independientemente de la gravedad de la MG.

Corticoides: En primer lugar se administra normalmente prednisona. La mayoría de los autores recomiendan iniciar el tratamiento a dosis de 1 mg/kg de peso y día. Es recomendable ingresar a los pacientes cuando inician el tratamiento ya que es posible que se produzca un empeoramiento de los síntomas miasténicos en los primeros 7-10 días del inicio del fármaco. Esta norma es especialmente importante en aquellos pacientes con un predominio de clínica bulbar y afectación respiratoria basal. La pauta de inicio es dosis de 1mg/Kg peso/diario y reducir después cambiando el tratamiento a días alternos. Hasta el 85% de los pacientes tratados responden al tratamiento esteroideo generalmente en los 1-3 primeros meses. Si al cabo de varios meses de tratamiento no es posible rebajar las dosis de los 40 mg a días alternos, por la aparición repetida de síntomas miasténicos, es recomendable asociar un segundo fármaco inmunosupresor.

Los efectos secundarios de los corticoides son ampliamente conocidos y deben tratarse para evitar problemas a largo plazo.

Inmunosupresores. Destacan AZA, MMF, MTX y CYC. Estudios retrospectivos indican que la AZA es efectiva en un 70 a 90% de los pacientes, además, sus beneficios suelen observarse hasta 12 meses después de iniciado el tratamiento. Puede utilizarse solo o combinado con esteroides.

No existen ensayos clínicos que evalúen la eficacia clínica de MTX en el tratamiento de la MG. El MTX debe emplearse en casos seleccionados con MG que no responden a inmunosupresores de primera elección.

Existe evidencia de que la CYC como monoterapia o con corticoesteroides y la ciclofosfamida con corticoesteroides mejoran significativamente la MG.

La CYC tiene efectos secundarios significativos (hipertensión y nefrotoxicidad). Debe ser considerada únicamente en pacientes intolerantes o que no responden a AZA.

La administración de ciclofosfamida intravenosa en bolo en pacientes con MG generalizada severa produce mejoría en la fuerza muscular y reducción de la dosis de esteroide a los 3 y 6 meses. Sin embargo, la mejoría fue estadísticamente significativa a los 12 meses comparado con placebo particularmente en músculos extraoculares, de la masticación y bulbares.

Debido al riesgo de toxicidad elevado de la ciclofosfamida (supresión de médula ósea, infecciones oportunistas, neoplasia, cistitis hemorrágica) se recomienda limitar su uso en pacientes intolerantes o que no responden a esteroides asociados con AZA, CYC, MTX o MMF.

El uso de TAC, durante dos años en dosis bajas (2 a 4,5 mg/día) fue seguro y efectivo en el tratamiento de 12 pacientes con MG generalizada. Se observó mejoría en el 67% de los casos y reducción de en la dosis de prednisona en el 58% de los casos. El TAC se recomienda como fármaco de segunda línea en aquellos pacientes que no toleran o no responden a la AZA. La administración de TAC en pacientes con MG dependientes de prednisona y CYC, permite reducir la dosis de esteroide hasta en el 98% de los casos, mejorando la fuerza muscular en el 39% y produciendo una disminución en el título de anticuerpos antiacetilcolina.

d) **Tratamientos especiales:**

Uno de los tratamientos especiales de los pacientes con MG generalizada son las inmunoglobulinas IV y la plasmaféresis o recambio plasmático. Tanto las inmunoglobulinas como la plasmaféresis se utilizan en empeoramiento agudo de la MG.

Otras opciones de tratamiento nuevas son el uso de anticuerpos monoclonales como rituximab o eculizumab o la administración de etanercept.

En un metanálisis de estudios observacionales⁹, se observó que en 91 pacientes con AchR (89% refractarios y 78% graves IIIB a V) rituximab obtuvo respuestas del 80.4% en la escala Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) post-intervention status (PIS). Al tratarse de un metanálisis de estudios observacionales, debemos tener en cuenta los sesgos propios del tipo de estudios incluidos en el metanálisis y la validez de los resultados.

En un ensayo piloto del uso de etanercept en pacientes con MG, donde se incluyeron 11 pacientes, se analizó la variación del Quantitative Myasthenia Gravis Score (QMGscore) a los 6 meses se obtuvo una variación de 2,6 (SD 2,6) p=0.04.

Estos estudios han descrito una buena respuesta de MG con rituximab y etanercept (uso fuera de indicación), pero son necesarios más estudios de más pacientes que aseguren el beneficio sustancial para el estado clínico y buena tolerabilidad¹⁰⁻¹².

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

No existen alternativas incluidas aprobadas por la agencia reguladora similares con la misma indicación.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción¹³.

Eculizumab, es un inhibidor del complemento terminal que se une específicamente a la proteína del complemento C5 con gran afinidad, con lo que inhibe su escisión en C5a y C5b e impide la generación del complejo C5b-9 del complemento terminal. Eculizumab preserva los primeros componentes de la activación del complemento que son esenciales para la opsonización de los microorganismos y la eliminación de inmunocomplejos.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

Se expresan solamente las indicaciones relacionadas con esta evaluación:

AEMPS/EMA: El 14/08/2017 emite la autorización de comercialización para el tratamiento de MGg refractaria en pacientes adultos con anticuerpos positivos frente a AchR¹⁴.

FDA: No tiene autorizada la aprobación del uso de eculizumab en pacientes con MGg refractaria en pacientes con anticuerpos positivos frente a AchR.

4.3 Posología, forma de preparación y administración¹³.

La pauta posológica para pacientes adultos (>18 años de edad) consiste en una fase inicial de 4 semanas seguida de una fase de mantenimiento:

- Fase inicial: durante las primeras 4 semanas se administrarán 900 mg de eculizumab mediante una perfusión intravenosa semanal de 25-45 minutos de duración.
- Fase de mantenimiento: en la quinta semana se administrarán 1.200 mg de eculizumab mediante una perfusión intravenosa de 25-45 minutos, seguida de una administración de 1.200 mg de eculizumab mediante perfusión intravenosa de 25-45 minutos cada 14 ± 2 días.

No administrar mediante inyección intravenosa directa en la vía ni mediante inyección en bolus. Eculizumab solo debe administrarse mediante perfusión intravenosa según se describe a continuación.

La solución diluida de eculizumab se administrará mediante perfusión intravenosa durante 25-45 minutos en adultos y durante 1-4 horas en pacientes pediátricos mediante goteo por gravedad, una bomba de tipo jeringa o una bomba de perfusión. No es necesario proteger de la luz la solución diluida durante la administración al paciente.

Los pacientes deben permanecer en observación durante una hora después de la perfusión. Si se produce un acontecimiento adverso durante la administración de eculizumab, se interrumpirá la perfusión o se reducirá la velocidad, según el criterio del médico. Si se reduce la velocidad, la duración total de la perfusión no podrá superar las dos horas en adultos y adolescentes (de 12 a 18 años de edad) y cuatro horas en niños menores de 12 años de edad.

4.4 Utilización en poblaciones especiales¹³.

Pediatría: No se ha estudiado en pacientes pediátricos.

Mayores de 65 años: puede administrarse a pacientes mayores de 65 años. No hay indicios que sugieran la adopción de precauciones especiales en personas ancianas, si bien la experiencia con este fármaco en esta población de pacientes es todavía escasa.

Insuficiencia renal: No se requiere ajuste en la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: No se ha estudiado la insuficiencia hepática en pacientes en tratamiento con eculizumab.

4.5 Farmacocinética¹³.

Se ha utilizado un modelo monocompartimental para estimar los parámetros farmacocinéticos tras múltiples dosis en 40 pacientes con HPN. El aclaramiento medio fue de $0,31 \pm 0,12$ ml/h/kg, el volumen medio de distribución fue de $110,3 \pm 17,9$ ml/kg, y la semivida media de eliminación fue de $11,3 \pm 3,4$ días. Basándose en estos valores, el inicio del estado de equilibrio se prevé que se produzca aproximadamente a los 49-56 días.

Un análisis farmacocinético de la población con un modelo estándar monocompartimental se llevó a cabo en los datos farmacocinéticos de dosis múltiples de 37 pacientes con SHUa que habían recibido el régimen recomendado de eculizumab en los ensayos C08-002A / B y C08-003A / B. En este modelo, el aclaramiento de eculizumab para un paciente típico SHUa de 70 kg de peso fue 0,0139 l/h y el volumen de distribución fue de 5,6 l. La vida media de eliminación fue de 297 h (aproximadamente 12,4 días).

El segundo modelo farmacocinético de población se aplicó a los datos PK de dosis múltiple a partir de 22 pacientes pediátricos con SHUa que recibían la pauta recomendada de eculizumab en el estudio SHUa C10-003. El aclaramiento y el volumen de distribución de eculizumab dependen del peso, que constituye la base en los pacientes pediátricos del régimen de dosificación basado en el peso. Los valores de aclaramiento de eculizumab en pacientes pediátricos con SHUa fueron 10,4; 5,3 y 2,2 ml/h con peso corporal de 70, 30 y 10 kg respectivamente; y los volúmenes de distribución correspondientes fueron 5,23; 2,76 y 1,21 l respectivamente. La correspondiente vida media de eliminación permaneció casi sin variar con un rango de 349 a 378 h (aproximadamente 14,5 a 15,98 días).

El aclaramiento y la vida media de eculizumab también fueron evaluados durante las intervenciones de intercambio plasmático. El intercambio de plasma dio lugar a una disminución de aproximadamente el 50 % de las concentraciones de eculizumab después de una intervención de 1 hora y la vida media de eliminación de eculizumab se redujo a 1,3 horas. Se recomienda una dosis adicional de eculizumab cuando se administra a pacientes con SHUa que reciben una infusión de plasma o de intercambio plasmático.

Todos los pacientes con SHUa que fueron tratados con eculizumab según la posología recomendada presentaron una reducción rápida y sostenida de la actividad del complemento terminal. En los pacientes con SHUa, la actividad farmacodinámica se correlaciona directamente con el mantenimiento de niveles de las concentraciones séricas de eculizumab de alrededor de 50-100 microgramos/ml que consigue el bloqueo prácticamente completo de la actividad del complemento terminal en todos los pacientes con SHUa.

Los parámetros farmacocinéticos observados en la población con MGg refractaria son coherentes con los observados en las poblaciones con HPN y SHUa.

La actividad farmacodinámica medida utilizando concentraciones de C5 libre de $<0,5$ ug/ml se correlaciona con un bloqueo prácticamente completo de la actividad del complemento terminal en los pacientes con HPN, SHUa y MGg refractaria⁷.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR¹⁴ de la EMA (2017) en el que se describe tres ensayos clínicos, uno en fase III finalizado, otro fase III con resultados preliminares y otro en fase II. A fecha de 12 de Septiembre se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed con los términos "Myasthenia Gravis" y "eculizumab", encontrándose un ensayo en fase II.

En el presente informe, se desarrolla el único EC en fase III con resultados definidos.

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Tabla nº 1 <i>A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of eculizumab in Subjects with Refractory Generalised Myasthenia Gravis¹⁴</i>			
EFICACIA	Enunciado (1)	Descripción (2)	Variable intermedia o final (3)
Variable principal	Cambio de la puntuación total de MG-ADL en la semana 26.	Perfil de las actividades de la vida diaria de MG: la escala de MG-ADL es una medida de resultado validada de 8 ítems. Se gradúan individualmente de 0 (normal) a 3 (más grave), proporcionando una puntuación total de MG-ADL que va de 0 a 24 puntos.	Variable intermedia
Variable secundaria a	Puntuación total del score QMG en la semana 26.	Puntuación cuantitativa de MG sobre la gravedad de la enfermedad: (QMG) es un sistema validado de evaluación médica directa que consta de 13 elementos: Cada ítem se clasifica de 0 (normal) a 3 (más severo), proporcionando una puntuación total de QMG que varía de 0 a 39 puntos.	Variable intermedia
Variable secundaria b	Proporción de pacientes con una reducción de ≥ 3 puntos en la puntuación total de MG-ADL desde el inicio hasta la semana 26 y sin terapia de rescate.	Se seleccionó una mejora de ≥ 3 puntos en la puntuación total de MG-ADL desde el inicio hasta la semana 26 como un umbral clínicamente significativo robusto para el punto final secundario.	Variable intermedia
Variable secundaria c	Proporción de pacientes con una reducción de ≥ 5 puntos en la puntuación total de QMG desde el inicio hasta la semana 26 y sin terapia de rescate.	Se seleccionó una mejora de ≥ 5 puntos en la puntuación total de QMG desde el inicio en la semana 26 como un umbral clínicamente significativo robusto para el criterio de valoración secundario.	Variable intermedia
Variable secundaria d	Cambio basal en la puntuación total de la escala MGC en la semana 26.	Puntuación compuesta de MG: (MGC) es una medida de resultado validada para evaluar los síntomas y signos de MG. Los puntajes acumulativos posibles van de 0 a 50, y los puntajes más altos representan una mayor morbilidad.	Variable intermedia
Variable secundaria e	Cambio basal en el MG-QoL15 en la semana 26.	Escala de 15 ítems de MG Quality of Life (MG-QoL15): Cuestionario validado que consta de 15 preguntas con respuestas a cada puntuación cuestionada de 0 (nada) a 4 (bastante), y posibles puntajes acumulativos que van de 0 a 60, con puntajes más altos que representan peor calidad	Variable final

SEGURIDAD	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	Frecuencia de efectos adversos		Variable final
Variable secundaria	Fallecimientos		Variable final

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 2. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of eculizumab in Subjects with Refractory Generalised Myasthenia Gravis¹⁴

-Nº de pacientes: 125 pacientes.
 -Diseño: fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cross-over.
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:
 Grupo Activo: Eculizumab durante 26 semanas seguido de un periodo de seguimiento de 8 semanas.
 Grupo Control: Placebo 26 semanas seguido de un periodo de seguimiento de 8 semanas.
 -Criterios de inclusión:

- Pacientes ≥18 años de edad.
- Diagnóstico de MG mediante las siguientes pruebas:
 - a. Prueba serológica positiva para Ac anti-AChR, y uno de los siguientes:
 - Historial de prueba de transmisión neuromuscular anormal demostrado por electromiografía de fibra única o estimulación nerviosa repetitiva;
 - Antecedentes de prueba de anticolinesterásicos positivos (p. Ej., Prueba de cloruro de edrofonio);
 - Mejoría en los signos de MG en los inhibidores orales de la colinesterasa, según lo evaluado por el médico tratante.
- Clasificación clínica de la miastenia grave de la MGFA Clase II a IV en el cribado.
- Puntuación total de MG-ADL ≥6 en el cribado y en la aleatorización (día 1).
- Pacientes que tuvieron lo siguiente:
 - a. Fracaso del tratamiento durante 1 año o más con 2 o más TIS (ya sea en combinación o como monoterapia).
 - b. Fallo de al menos una TIS y requirió plasmaféresis crónica, PE o IgIV para controlar los síntomas.
 - c. Las TIS incluyeron, pero no se limitaron a, corticosteroides, AZA, MMF, MTX, CYC, TAC o ciclofosfamida.
- Si los pacientes que ingresaron al estudio recibían TIS, se les requirió haber estado en TIS durante ≥6 meses (para AZA y en una dosis estable durante ≥2 meses antes de screening) o durante ≥3 meses para otros TIS.
- Si los pacientes que ingresaron al estudio recibían corticosteroides orales, se les requirió haber estado en una dosis estable durante ≥4 semanas (es decir, 28 días) antes del examen.
- Si los pacientes que ingresaron al estudio recibían un inhibidor de la colinesterasa, se les requirió estar en una dosis estable durante ≥2 semanas antes del examen.

-Criterios de exclusión:

1. Historial de timoma u otras neoplasias del timo.
2. Historial de timectomía dentro de los 12 meses anteriores al cribado.
3. Debilidad que solo afecta los músculos oculares o perioculares (MGFA Clase I).
4. Crisis miasténica en el cribado (MGFA Clase V).
5. Embarazo o lactancia.
6. Cualquier infección bacteriana sistémica u otra infección clínicamente significativa en opinión del investigador y que no haya sido tratada con los antibióticos apropiados.
7. Infección meningocócica no resuelta.
8. Uso de IgIV dentro de las 4 semanas previas a la Aleatorización (Día 1).
9. Uso de plasmaféresis dentro de las 4 semanas previas a la Aleatorización (Día 1).
10. Uso de rituximab dentro de los 6 meses previos al cribado.
11. Participación en cualquier otro estudio farmacológico en investigación o exposición a otro agente, dispositivo o procedimiento de investigación dentro de los 30 días previos al

cribado.
 12. Tratamiento previo con eculizumab.
 13. Hipersensibilidad a proteínas murinas.
 14. Cualquier condición médica que, en opinión del investigador, podría haber interferido con la participación del paciente en el estudio, suponía un riesgo adicional para el paciente, o confundía la evaluación del paciente.

-Pérdidas: Un total de 170 pacientes fueron evaluados, de los cuales 44 no cumplieron criterios de inclusión. Los restantes 126 pacientes fueron aleatorizados, 63 fueron asignados al azar al tratamiento, y 63 pacientes fueron tratados. Un paciente que fue asignado al azar al brazo de eculizumab fue aleatorizado por error y nunca recibió el medicamento del estudio.

-Tipo de análisis: Por intención a tratar/tamaño muestral completo y por protocolo.

- Cálculo de tamaño muestral: El tamaño de muestra planificado de aproximadamente 92 pacientes (46 asignados a eculizumab y 46 asignados a placebo) proporcionó un 90% de poder para detectar una diferencia de tratamiento a las 26 semanas tanto para la ADL como para las puntuaciones totales de QMG. La inscripción real ascendió a 125 pacientes

Resultados					
Variable evaluada en el estudio	Eculizumab (62)	Placebo (63)	RAR	P	NNT
VARIABLE PRINCIPAL: Cambio de la puntuación total de MG-ADL en la semana 26. Media (DE) ITT	-4,7 (4,32)	-2,8 (3,07)	-1.9(-3.22 a -0.57)	0.0698	-
VARIABLES SECUNDARIAS:					
a. Cambio en la puntuación total del score QMG en la semana 26. Media (DE) ITT	-5,4 (4,80)	-2,4 (3,70)	-4.9 (- 3.6 a 13.4)	0.0129	--
b. Proporción de pacientes con una reducción de ≥3 puntos en la puntuación total de MG-ADL desde el inicio hasta la semana 26 y sin terapia de rescate ITT	37 (59,7%) IC95%: 46,4-71,9	25 (39,7%) IC95% 27,6-52,8	20 (2.8 a 37.2)	0.0229	6 (3 a 36)
c. Proporción de pacientes con una reducción de ≥5 puntos en la puntuación total de QMG desde el inicio hasta la semana 26 y sin terapia de rescate ITT	28 (45,2) IC95%: 32,5-58,3)	12 (19%) IC95%: 10,2-30,9	26.1 (10.4 a 41.8)	0.0018	4 (3 a 10)
d. Cambio basal en la puntuación total de la escala MGC en la semana 26. Media (DE) ITT	-9,2 (8,08)	-6,0(6,19)	-5.3 (-6.1 a 16.8)	0,1026	
e. Cambio basal en el MG-QoL15 en la semana 26. Media (DE) ITT	-13,5 (14,07)	-6,5 (9,40)	-11.5 (-1.3 a 24.2)	0,0281	--

Los resultados aparecen por intención a tratar y por protocolo, sin embargo, por intención a tratar refleja de manera más objetiva los datos de la población, por lo que vamos a trabajar con los datos del estudio por intención a tratar (población total).

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

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

Diseño del estudio: Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo, multicéntrico. Los pacientes fueron aleatorizados el día 1 de manera 1: 1 para el brazo eculizumab o el brazo placebo. La asignación al azar se estratificó de acuerdo con 4 clases de MGFA de (a) IIa / IIIa; (b) IVa; (c) IIb / IIIb o (d) IVb.

El tipo de análisis fue por intención a tratar, incluyéndose todos los pacientes del estudio.

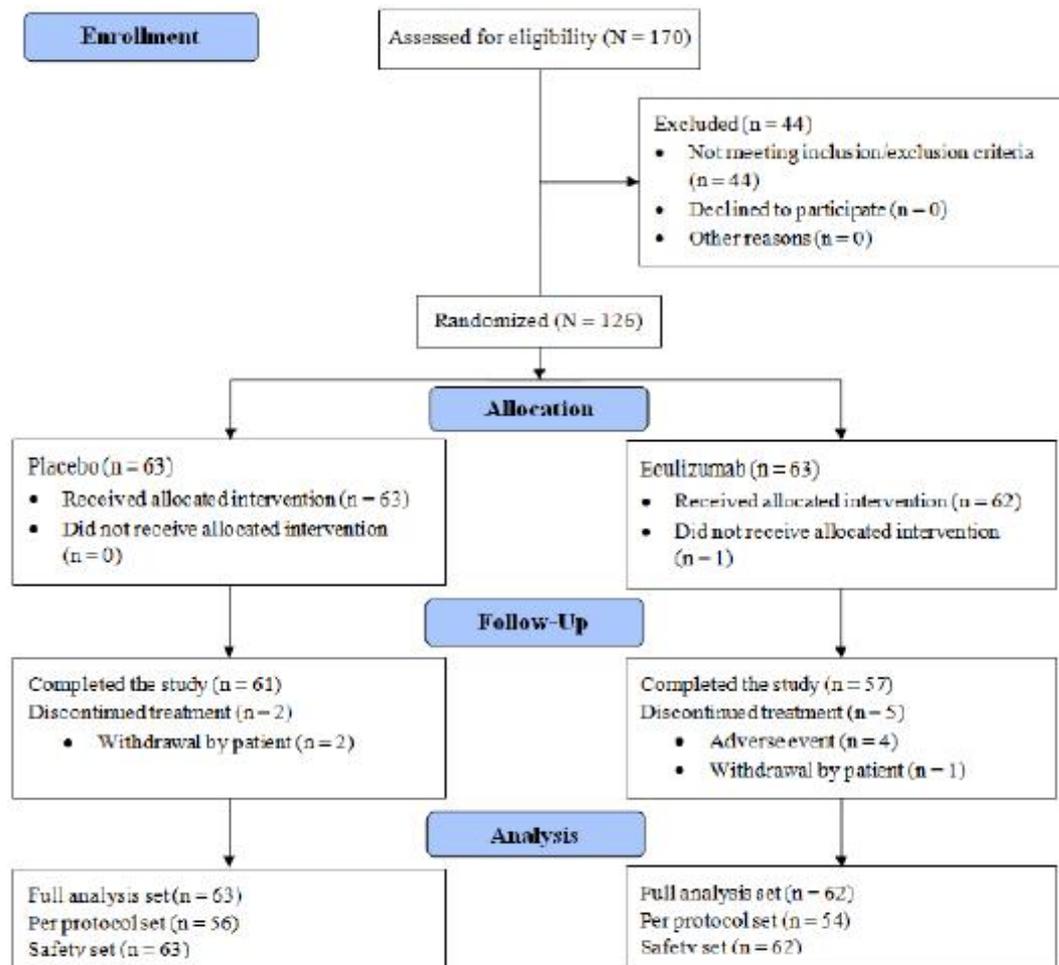


Figura 1: Tomada del EPAR de la EMA del ensayo clínico.

Seguimiento: El seguimiento de los pacientes fue adecuado. La mayoría de los pacientes (93.7%) completaron el estudio. Además se realizó un estudio de extensión (ECU-MG-302) donde al menos 117 pacientes se les administraron una dosis de fármaco.

Población: En general, las características demográficas y de la enfermedad fueron comparables entre los grupos de tratamiento. Más de la mitad (52.8%) de los pacientes fueron clasificados como clase III seguidos por 37.6% de la clase II (de acuerdo con la clasificación clínica MGFA). Por otro lado, en relación a la raza, hubo más pacientes asiáticos en el grupo placebo (20% más) que en el grupo del eculizumab.

Comparador: El comparador utilizado fue placebo. Al no existir otras alternativas aprobadas por la agencia reguladora, se puede considerar que el comparador fue el adecuado.

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

Actualmente en la práctica clínica se utilizan en la misma línea que eculizumab otras alternativas terapéuticas (rituximab y etanercept) pero estos fármacos se usan como uso fuera de indicación, por lo cual no se pueden considerar como posible comparador con eculizumab. Por este motivo se puede considerar placebo como comparador adecuado.

Para esta indicación no se realizaron estudios específicos de dosis respuesta. La dosis recomendada es la aprobada para el tratamiento de Síndrome Hemolítico Urémico Atípico. Se analizaron variables intermedias y variables finales (calidad de vida), estas variables son las usadas en la práctica.

Por otro lado, en relación a los criterios de inclusión/exclusión, cabe destacar la exclusión de los pacientes en tratamiento con TIS, corticoides o inhibidores de la colinesterasa cuando no tenían estabilizadas las dosis, ya que los pacientes no estables con este otro tipo de fármacos son los que más requieran una nueva línea de tratamiento y podrían ser candidatos a eculizumab.

La aplicabilidad de los resultados a la práctica clínica habría que evaluar la eficiencia del fármaco ya que en la variable principal del estudio no se consigue diferencia estadísticamente significativa con placebo, sí encontrándose esta diferencia en algunas de las variables secundarias.

C. Relevancia clínica de los resultados

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

En el análisis primario de los cambios en la puntuación de MG-ADL en la semana 26 no mostraron una diferencia estadísticamente significativa para el régimen de tratamiento con eculizumab cuando se comparó con placebo ($p = 0,0698$). En general, se observó una disminución de 4,7 puntos en el brazo de eculizumab frente a 2,8 puntos en el grupo de placebo con intervalos de confianza sustancialmente superpuestos.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el criterio de valoración secundario principal (puntuación QMG) aunque la diferencia de 3 puntos definida como un efecto del tratamiento clínicamente significativo no fue evidente hasta la semana 26. Sin embargo, debe señalarse que los datos de la literatura no son unánimes en este aspecto y según algunos autores, una disminución en la puntuación QMG de 4 puntos o más se considera la referencia de mejoría clínica significativa¹⁰. En todo caso, la relevancia clínica del beneficio proporcionado por eculizumab sería limitada: el tamaño del efecto de todos los análisis realizados fue menor que la reducción de 2 puntos definida a priori como clínicamente relevante para MG-ADL.

Uno de los aspectos relevantes observados en los datos fue que el grupo placebo parecía mostrar una respuesta mayor a la prevista cuando los pacientes la midieron (MG-ADL) en comparación con la medida por los médicos (QMG). En general, el cambio esperado desde el inicio en el grupo placebo fue -1,5 puntos para MG-ADL y -3 puntos para la puntuación total de QMG desde el inicio (estimación del tamaño de la muestra). En la semana 26, las reducciones observadas en el placebo fueron -2,8 puntos en la puntuación MG-ADL y -2,4 en la puntuación total de QMG. Un considerable porcentaje de pacientes en el grupo placebo cayó dentro de la definición de respondedores: 40% (frente al 60% en el grupo eculizumab) consigue un mejor control de los síntomas bajo la perspectiva del paciente (MG-ADL) y 19% (frente al 45% de los pacientes en eculizumab) tuvo una mejora significativa en la evaluación realizada por los médicos (puntaje total de QMG).

No está claro si estos hallazgos pueden atribuirse a las expectativas de los pacientes de un beneficio al participar en un ensayo clínico, la regresión a la media o la naturaleza fluctuante de la enfermedad.

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

Perfil de las actividades de la vida diaria de Myasthenia Gravis: la escala de **MG-ADL** es una medida de resultado validada de 8 ítems informada por el paciente. Para la MG-ADL, el paciente evalúa su discapacidad funcional secundaria a problemas oculares (2 elementos), bulbares (3 elementos), respiratorios (1 elemento) y motoras gruesas o de las extremidades (2 elementos) durante los 7 días previos. Estos 8 elementos no son ponderados y se gradúan individualmente de 0 (normal) a 3 (más grave), proporcionando una puntuación total de MG-ADL que va de 0 a 24 puntos. Una reducción de 2 puntos en la puntuación total de MG-ADL se considera una mejoría clínicamente significativa (Muppidi, 2011). Se seleccionó una mejora de ≥ 3 puntos en la puntuación total de MG-ADL desde el inicio en la semana 26 como un umbral clínicamente significativo robusto para el punto final secundario.

Puntuación cuantitativa de miastenia gravis para la gravedad de la enfermedad: el **QMG** es un sistema validado de evaluación médica directa que consta de 13 elementos: ocular (2 elementos), facial (1 elemento), bulbar (2 elementos), motor grueso (6 elementos), axial (1 artículo) y respiratorio (1 artículo). Cada ítem se clasifica de 0 (normal) a 3 (más severo), proporcionando una puntuación total de QMG que varía de 0 a 39 puntos. Se ha demostrado que

una diferencia de 3.5 puntos se correlaciona con un cambio clínicamente significativo (Zinman, 2007; Barth, 2011). Se seleccionó una mejora de ≥ 5 puntos en la puntuación total de QMG desde el inicio en la semana 26 como un umbral clínicamente significativo robusto para el criterio de valoración secundario.

Puntuación compuesta de miastenia gravis: la puntuación de MGC es una medida de resultado validada para evaluar los síntomas y signos de MG (Quemaduras, 2010). Los puntajes acumulativos posibles van de 0 a 50, y la puntuación más alta representa una mayor morbilidad. Se ha demostrado que una mejora de 3 puntos en la puntuación se correlaciona con una mejoría significativa para el paciente (Burns, 2012).

Escala de 15 unidades de Myasthenia Gravis Quality of Life (MG-QoL15): El MG-QoL15 es un cuestionario validado específico de la enfermedad (Burns, 2010) que consta de 15 preguntas con respuestas a cada puntuación cuestionada de 0 (nada) a 4 (bastante), y posibles puntuación acumulativas que van de 0 a 60, las puntuaciones más altas representan peor calidad de vida según la evaluación durante un período de recuerdo de las 4 semanas anteriores. Estudios previos (Burns, 2010; Barnett, 2013) han sugerido que una mejoría de 7 a 8 puntos en la puntuación MG-QoL15 es indicativo del impacto del tratamiento.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

No procede

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

En un metanálisis de estudios observacionales, se observó que en 91 pacientes con AchR (89% refractarios y 78% graves IIB a V) rituximab obtuvo respuestas del 80.4% en la escala Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) post-intervention status (PIS).

5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

No procede.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

Las guías actuales hacen referencia al uso de eculizumab en hemoglobina paroxística nocturna.

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

A nivel nacional no se han realizado evaluaciones del eculizumab en indicación de MG generalizada con Ac Anticolinérgicos.

A nivel internacional no han sido evaluadas para la indicación oportuna.

5.4.3 Opiniones de expertos

No procede

5.4.4 Otras fuentes.

Se han realizado búsquedas en páginas web como uptodate, pubmed, etc. No se ha encontrado información relevante sobre eculizumab en MG generalizada.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

En cuanto a la búsqueda realizada para describir la seguridad, nos apoyamos en los datos de seguridad a partir de los estudios analizados en el informe EPAR: ECU-MG-301 y ECU-MG-302 ya que ninguno de los dos estudios están actualmente publicados¹⁴.

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

En el estudio ECU-MG-301, se informaron un total de 767 EA (brazo de eculizumab: 361; brazo de placebo: 406). Cincuenta y tres (85,5%) pacientes en el brazo de eculizumab y 56 (88,9%) pacientes en el brazo de placebo informaron eventos adversos. En ambos brazos de tratamiento, los efectos adversos informados con mayor frecuencia por orden de frecuencia descendente fueron dolor de cabeza, infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, miastenia grave, náuseas, diarrea, dolor de espalda, mareos, infección del tracto urinario, vómitos, contusión, insomnio, mialgia, parestesia, edema periférico, dolor en las extremidades, pirexia, escalofríos, dolor de cuello, herpes oral y prurito. Los efectos adversos emergentes de la MG en el tratamiento fueron informados por 6 (9,7%) pacientes en el brazo de eculizumab y 11 (17,5%) pacientes en el brazo de placebo.

Similar al estudio ECU-MG-301, los eventos adversos informados con mayor frecuencia por pacientes que continuaron en el estudio ECU-MG-302 fueron nasofaringitis (20 [17,7%] pacientes en total; 10 [17,2%] pacientes en el grupo placebo / eculizumab y 10 [18,2%] pacientes en el grupo de eculizumab / eculizumab) y cefalea (19 [16,8%] pacientes en total; 13 [22,4%] pacientes en el grupo placebo / eculizumab y 6 [10,9%] pacientes en el brazo eculizumab / eculizumab). La incidencia de infección del tracto respiratorio superior fue mayor en el Estudio ECU-MG-301 (17,6% global), en comparación con el Estudio ECU-MG-302 (5 [4,4%] pacientes en general; 3 [5,2%] pacientes en el placebo / eculizumab brazo y 2 [3,6%] pacientes en el brazo de eculizumab / eculizumab). Posteriormente se detallan los efectos adversos de este estudio.

Tabla 3. Referencia: Studies ECU-MG-301 ¹⁴

Efectos adversos más frecuentes (mayor o igual al 5%)

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Trat estudiado N (62)	Trat control N (63)	Diferencia Riesgo Absoluto (IC 95%)	P	NNH o NND (IC 95%)

- Artralgia	1 (1,6)	3(4,8)	3,1 (-9,3 a 3,0)	
- Dolor de espalda	5 (8,1)	6(9,5)	-1,5 (-11,5 a 8,50)	
- Escalofríos	1(1,6)	4(6,3)	-4,7 (-11,5 a 2,1)	
- Confusión	5 (8,1)	2(3,2)	4,9 (-3,2 a 12,9)	
- tos	1(1,6)	3(4,8)	-3,1 (-9,3 a 3)	
- Diarrea	8(12,9)	8(12,7)	0,2 (-11,5 a 11,9)	
- mareo	5(8,1)	5(7,9)	0,1 (-9,4 a 9,6)	
- caída	2(2,3)	2(3,2)	0,1 (-6,1 a 6,2)	
- Fatiga	1 (1,6)	2(3,2)	-1,6 (-4,7 a 1,5)	
- Gastroenteritis	0(0,0)	1(1,6)	-1,6 (-4,7 a 1,5)	
- Gastroenteritis viral	2 (2,3)	0(0,0)	3,2 (-1,2 a 7,6)	
- Cefaleas	10 (16,1)	12(19,0)	-2,9 (-16,3 a 10,4)	
- Hipertensión	2(2,3)	1(1,6)	1,6 (-3,7 a 7)	
- Gripe	1(1,6)	1(1,6)	0,0 (-4,4 a 4,4)	
- Inmsomnio	2(2,3)	5(7,9)	-4,7 (-12,7 a 3,3)	
- Mialgias	5(8,1)	2(3,2)	4,9 (-3,2 a 12,9)	
- Miastenia Gravis	6(9,7)	11(17,5)	-7,8 (-19,7 a 4,1)	
- Nasofagitis	9(14,1)	10(15,9)	-1,4 (-13,9 a 11,2)	
- Nauseas	8(12,9)	9(14,3)	-1,4 (-13,4 a 8,5)	
- Dolor de cuello	3(4,8)	2(2,3)	1,7 (-5,2 a 8,5)	
- Edema periférico	4(6,5)	2(2,3)	3,3 (-4,2 a 10,8)	
- Herpes labial	5(8,1)	0(0,0)	8,1 (1,3 a 14,8)	
- Dolor orofaríngeo	1(1,6)	3(4,8)	-3,1 (-9,3 a 3)	
- Dolor en extremidades	4(6,3)	2(3,2)	3,3 (-4,2 a 10,8)	
- Parestesia	3 (4,8)	4(6,3)	1,7 (-6,4 a 9,8)	
- Faringitis	2(3,2)	0(0,0)	3,2 (-1,2 a 7,6)	
- Prurito	1(1,6)	4(6,3)	-4,7 (-11,5 a 2,1)	
- Pirexia	4(6,5)	2(3,2)	3,3 (-4,2 a 10,8)	
- Infección respiratoria	10(16,1)	12(19,0)	-2,9 (-16,3 a 10,4)	
- Infección tracto urinario	4(6,5)	5(7,9)	-1,5 (-10,5 a 7,6)	
- Vómitos	3(4,8)	5(7,9)	-3,1 (-11,6 a 5,5)	
(*) RAR y NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05				13 (7 a 77)

Un paciente que había sido tratado en el estudio ECU-MG-301 murió posteriormente. Esta paciente, una mujer blanca de 73 años de edad en el grupo de eculizumab, suspendió el estudio en el Día 128 de estudio debido a una crisis de MG. La paciente fue hospitalizada el día del estudio 112 debido al empeoramiento de sus síntomas de MG.

Respecto a la inmunogenicidad, los resultados del estudio ECU-MG-301 no identificaron la generación de ADA a las 26 semanas. Estos resultados fueron confirmados en los estudios ECU-MG-302 y C08-001.

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

No procede.

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales¹³

Pediatría: No se ha estudiado en pacientes pediátricos.

Embarazo: No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos con eculizumab.

No se han realizado estudios sobre la reproducción animal con eculizumab.

Lactancia: Se desconoce si eculizumab se excreta en la leche materna.

Mayores de 65 años: puede administrarse a pacientes mayores de 65 años. No hay indicios que sugieran la adopción de precauciones especiales en personas ancianas, si bien la experiencia con este fármaco en esta población de pacientes es todavía escasa.

Insuficiencia renal: No se requiere ajuste en la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: No se ha estudiado la insuficiencia hepática en pacientes en tratamiento con eculizumab.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a eculizumab, a las proteínas murinas o a alguno de los excipientes. El tratamiento con eculizumab no debe ser iniciado en pacientes:

- con infección por *Neisseria meningitidis* no resuelta;

- que en la actualidad no estén vacunados contra *Neisseria meningitidis* a menos que hayan recibido tratamiento antibiótico adecuado de manera profiláctica hasta 2 semanas después de la vacunación.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacción.

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

No se disponen de alternativas de fármacos con indicaciones semejantes a eculizumab, por lo que no se realiza el coste incremental del mismo.

Tabla 4. Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s	
	Medicamento
	Eculizumab 300 mg vial
Precio unitario (PVL+IVA)	4.628 €
Posología	900mg/semana durante 4 sem; seguido de 1200 mg/5ª sem, y mantener con 1.200 mg/14 ± 2 ó 3 días
Coste día	1.542,67 €/día
Coste tratamiento 26 semanas	277.680 €
Coste tratamiento anual	509.080 €
Costes directos asociados *	114,30€ (estancia al día en la unidad de día)
Coste global 26 semanas	279.508,8 € 16 visitas unidad de días=1828,8 €
Coste global anual	512.337,55 € 28,5 visitas unidad de día=3257,55 euros

*Se obtienen los datos de la pag web: http://www.ffis.es/investigacion/precios_pruebas.php.

7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

No se disponen de estudios farmacoeconómicos publicados sobre el eculizumab y MG generalizada.

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

Tabla 5. Coste Eficacia Incremental (CEI) Variables continuas						
	VARIABLE evaluada	Eficacia de Eculizumab	Eficacia de placebo	Diferencia de eficacia (IC95%)	Coste incremental	CEI (IC95%)
ECU-MG-301	Cambio de la puntuación total de MG-ADL en la semana 26. Media (DE)	-4,7 (4,32) puntos	-2,8 (3,07) puntos	-1,9 (-3.22 a -0.57) puntos	279.508,8€	147.109.9 € (490.366,3€- 86.803,9€)

Los datos de eficacia se extraen del apartado 4.1 y las de coste incremental o diferencial del apartado 7.1

Según el estudio ECU-MG-301, y el coste de tratamiento, por cada punto del cuestionario MG-ADL en la semana 26, el coste adicional estimado es de 147.109,9€, aunque también es compatible con un punto entre 490.366,3€ y 86.803,9€.

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

En España, (46.528.966 habitantes a 1 de enero de 2017) un total de 700 personas aproximadamente son diagnosticadas de MG¹⁵, de las cuales, según la Organización Médica Colegial de España, un 30-40% de los pacientes evolucionarán a una MG generalizada¹⁵. Por lo tanto en España, tendremos aproximadamente un total de 210-240 pacientes. Si extrapolamos los datos a Andalucía, (población de 8.403.350 habitantes a 1 de enero de 2017) tendríamos un total de 38-50 casos.

En el caso de un hospital de 500 camas y según los datos encontrados, se estima que atendería a una población de aproximadamente 300.000 habitantes. Haciendo la misma extrapolación por población obtendríamos entre 1.5-2 casos.

Tabla 6. Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento , coste estimado anual y unidades de eficacia anual				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
225 pacientes medios en ESPAÑA	512.337,55 €	-1,9 puntos	115.275.949 €	-427,5 puntos
44 pacientes medios en ANDALUCIA	512.337,55 €	-1,9 puntos	22.542.852 €	-23.2 puntos
2 pacientes medios en HOSPITAL	512.337,55 €	-1,9 puntos	1.024.675 €	-3.8 puntos

Interpretación. Se estima que durante un año serán tratados un total de 1.5-2 pacientes en un hospital de 500 camas con el nuevo fármaco. El coste anual adicional para el hospital será de 1.024.675 euros.

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

No procede

7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

Ver apartado 7.3

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

8.1 Descripción de la conveniencia¹³

En el caso de eculizumab, su pauta de administración es en perfusión iv de 25-45 minutos cada semana durante las 5 primeras semanas seguido de una misma perfusión iv de 25-45 minutos cada $14 \pm 2-3$ días. Este hecho presenta el inconveniente de la necesidad del paciente de acudir a la Unidad de Día a la administración del fármaco, ayudando a tener un control de la adherencia al tratamiento.

8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

En este caso, dadas las alternativas, no estimamos que la forma de administración de eculizumab pueda influir negativamente en la adherencia del tratamiento.

9. AREA DE CONCLUSIONES.

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

EFICACIA

Variable principal

La variable principal fue el cambio desde el valor basal en la puntuación de actividades de la vida cotidiana de MG en la semana 26. El cambio medio fue mayor para los que recibieron eculizumab (-4,7) que para los que recibieron placebo (-2,8). El análisis principal de la escala MG-ADL worst-

rank ANCOVA para eculizumab contra placebo no encontró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,0698$)

Variables secundarias

- Cambio de escala cuantitativa de MG (QMG) basal, medido a la semana 26; fue mayor para los pacientes del grupo eculizumab -5,4 en comparación a l grupo placebo -2,4. El análisis principal de covarianza de worst-rank ANCOVA a la semana 26 demostró diferencias estadísticamente significativas ($p=0,0129$).
- Proporción de pacientes con disminución ≥ 3 puntos en la MG-ADL a la semana 26 sin tratamiento de rescate fue 40% para el grupo placebo y 60% para el grupo eculizumab ($p=0,0229$).
- Proporción de pacientes con una disminución de ≥ 5 puntos en QMG a la semana 26 fue 19% para el grupo placebo y 45% para el grupo eculizumab ($p=0,0018$).
- Escala compuesta de MG (MGC): fue mayor para el grupo eculizumab -9.2 que para el grupo placebo -6, ($p=0,1026$).
- Escala MG-QoL15 (calidad de vida), fue mayor para el grupo eculizumab -13,5 que para el grupo de placebo -6,5, ($p=0,0281$).

Relevancia clínica

Actualmente es el único fármaco que tiene indicación para los pacientes MGg refractaria que no responden a TIS. El análisis de la variable principal no ha dado resultados estadísticamente significativos para el grupo de eculizumab en el análisis principal, dando resultados positivos para las variables secundarias (descritas en el apartado anterior). El resto de tratamientos para estos pacientes cuenta con poca evidencia científica, apuntando a una buena respuesta rituximab en pacientes con anticuerpos MuSK positivos, siendo interesante llevar a cabo un ensayo clínico para afianzar el uso en esta indicación.

La respuesta clínica se alcanza a las 12 semanas de tratamiento, en el caso de que no demuestre beneficio clínico se debe considerar la interrupción del tratamiento.

Limitaciones

En relación a los criterios de inclusión/exclusión, cabe destacar la exclusión de los pacientes en tratamiento con TIS, corticoides o inhibidores de la colinesterasa cuando no tenían estabilizadas las dosis, ya que los pacientes no estables con este otro tipo de fármacos son los que más requieran una nueva línea de tratamiento.

La aplicabilidad de los resultados a la práctica clínica habría que evaluar la eficiencia del fármaco ya que en la variable principal del estudio no se consigue diferencia estadísticamente significativa con placebo, si encontrándose esta diferencia en algunas de las variables secundarias.

SEGURIDAD

En el estudio ECU-MG-301, se informaron un total de 767 EA (brazo de eculizumab: 361; brazo de placebo: 406). En ambos brazos de tratamiento, los efectos adversos informados con mayor frecuencia por orden de frecuencia descendente fueron dolor de cabeza, infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, miastenia grave, náuseas, diarrea, dolor de espalda, mareos y infección del tracto urinario. Los efectos adversos emergentes de la MG en el tratamiento fueron informados por 6 (9,7%) pacientes en el brazo de eculizumab y 11 (17,5%) pacientes en el brazo de placebo.

Los eventos adversos informados con mayor frecuencia por pacientes que continuaron en el estudio ECU-MG-302 fueron nasofaringitis (10 [17,2%] pacientes en el grupo placebo / eculizumab y 10 [18,2%] pacientes en el grupo de eculizumab / eculizumab) y cefalea (13 [22,4%] pacientes en el grupo placebo / eculizumab y 6 [10,9%] pacientes en el brazo eculizumab / eculizumab). La incidencia de infección del tracto respiratorio superior fue mayor en el estudio ECU-MG-301 (17,6% global), en comparación con el estudio ECU-MG-302 (4,4% global).

En el estudio ECU MG-301 un total de 27 pacientes tuvo **reacciones adversas graves**, 9 (14,5%) en los pacientes tratados con eculizumab y 18 (28,6%) en placebo. Las notificadas con mayor frecuencia fueron: miastenia gravis (5 eculizumab y 8 en placebo), pirexia (2 en eculizumab vs 0 en placebo) e infecciones de las vías respiratorias (0 en eculizumab vs 2 en placebo). En el

estudio ECU-MG-302 se notificaron RAG en 18 pacientes (9 en cada grupo); siendo con mayor frecuencia fueron miastenia gravis e influenza. En general las RA graves más notificadas fueron aquellas relacionados con infecciones (tanto en el grupo con placebo como eculizumab) y trastornos gastrointestinales.

Se notificaron 2 muertes en el total de los estudios, una en ECU MG 301 (grupo eculizumab) posiblemente relacionada con eculizumab y otra en ECU-MG-302 (grupo eculizumab/eculizumab) con causalidad difícil de establecer.

Respecto a la inmunogenicidad, los resultados del estudio ECU-MG-301 no identificaron la generación de ADA a las 26 semanas. Estos resultados fueron confirmados en los estudios ECU-MG-302 y C08-001.

ADECUACIÓN

En el caso de eculizumab, su pauta de administración es en perfusión iv de 25-45 minutos cada semana durante las 5 primeras semanas seguido de una misma perfusión iv de 25-45 minutos cada $14 \pm 2-3$ días. Este hecho presenta el inconveniente de la necesidad del paciente de acudir a la Unidad de Día a la administración del fármaco, ayudando a tener un control de la adherencia al tratamiento. Comparándolo con los fármacos que se usan actualmente en la práctica clínica (fuera de indicación), todos se administran vía IV en unidades de día.

COSTE

En España, tendremos aproximadamente un total de 210-240 pacientes con MGg. Si extrapolamos a Andalucía, tendríamos un total de 38 – 50 casos, analizando el impacto económico de la media (44 pacientes) sería 22.542.852 €. Se estima que durante un año serán tratados un total de 1.5-2 pacientes en un hospital de 500 camas con el nuevo fármaco. El coste anual adicional para el hospital será de 1.024.675 euros.

PACIENTES CANDIDATOS:

En miastenia gravis refractaria y generalizada con anticuerpos anti-AchR, el tratamiento actual consiste en:

- TIS (azatioprina, anticalcineurínicos, micofenolato y metotrexato, entre otros).
- Rituximab (ha demostrado resultados y se emplea en la práctica clínica).
- Inmunoglobulinas y plasmaféresis.

Eculizumab podría considerarse una opción terapéutica más en pacientes con miastenia gravis generalizada, de clase II a IV según MGFA y puntuación ≥ 6 en la escala MG-ADL, refractaria, con AchR positivos, que no responden o han presentado intolerancia a tres o más terapias inmunosupresoras. Otras opciones de tratamiento actualmente utilizadas son rituximab, ciclofosfamida o recambio plasmático/plasmaféresis.

Los pacientes deben evaluarse periódicamente y aquéllos que no muestren evidencia de beneficio terapéutico al cabo de 12 semanas deberían interrumpir el tratamiento.

9.2 Decisión

A fecha de revisión de este informe, pendiente de disponer de Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) y decisión de financiación en España.

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

9.4 Plan de seguimiento

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Shawn J Bird. Diagnosis of myasthenia gravis. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-myasthenia-gravis?search=miastenia%20gravis%20generalizada&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H1. Consultado el día 23/02/2018.
2. Síntomas de la Miastenia Gravis. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Disponible en: https://www.espanol.ninds.nih.gov/trastornos/las_miastenia_gravis.htm. Consultado el día 23/02/2018.
3. Aragonés JM, Bolibar I, Bonfill X, Buñuel E, Mummery A, Alonso F, Illa I. Myasthenia gravis: A higher than expected incidence in the elderly. *Neurology*. 2003 Mar 25;60(6):1024-6.
4. Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest* 2006;116(11):2843-54. Bataller L. Avances en investigación en miastenia gravis y otros síndromes miasténicos. Disponible en: <http://miastenia.org/index.php/noticias-publicas/ponencias#>
5. Bataller L. Avances en investigación en miastenia gravis y otros síndromes miasténicos. Disponible en: <http://miastenia.org/index.php/noticias-publicas/ponencias#>
6. Guía de Referencia Rápida Tratamiento de la Miastenia Gravis en el adulto. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/391GRR.pdf>
7. Osserman KE, Genkins G. Studies in myasthenia gravis: Review of a twenty-year experience in over 1200 patients. *Mt Sinai J Med NY*. 1971;38:497-537.
8. Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, et al. Myasthenia gravis: Recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology*. 2000;55:16-23.
9. Iorio R, Damato V, Alboini PE, Evoli A. Efficacy and safety of rituximab for myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2015;262(5):1115-9.
10. Rowin J, Meriggioli MN, Tüzün E, Leurgans S and Christodoss P. Etanercept treatment in corticosteroid-dependent myasthenia gravis. *Neurology* 2004;63:2390–2392.
11. Rowin J. Etanercept Treatment in Myasthenia Gravis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2008;1132: 300–304.
12. Lebrun C, Bourg V, Tieulie N and Thomas P. Successful treatment of refractory generalized myasthenia gravis with Rituximab. *European Journal of Neurology* 2009, 16: 246–250.
13. Ficha técnica Soliris® European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/07393001/FT_07393001.pdf. Consultado el día 23/02/2018.
14. EPAR Soliris® European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000791/WC500233876.pdf. Consultado el día 23/02/2018.
15. Cerca de 10.000 personas en España padecen miastenia gravis, una enfermedad autoinmune. Organización Médica Colegial de España. Disponible en: <http://www.medicosypacientes.com/articulo/cerca-de-10000-personas-en-espana-padecen-miastenia-gravis-una-enfermedad-autoinmune>. Consultado el día: 23/02/2018.

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			
Item	Descripción (cita)	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	Pacientes randomizados 1:1, según los 4 niveles de MGFA 1. IIa/IIIa; 2. IVa; 3. IIb/IIIb o 4. IVb		Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	Si, no especifica la asignación		Alto riesgo
Sesgo de realización			
Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de todo el personal relacionado con la investigación		Bajo riesgo
Sesgo de detección			
Cegamiento de los evaluadores			
Cegamiento de los evaluadores del resultado			
Sesgo de desgaste			
Manejo de los datos de resultado incompletos	Se describen los distintos análisis estadísticos que se realizan en el estudio		Bajo riesgo
Sesgo de notificación			
Notificación selectiva de resultados			
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?	-	El comparador es placebo, actualmente no existe ningún otro fármaco de los que se usa en la práctica clínica con la indicación para MGg refractaria.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	Los resultados son importantes porque es el primer fármaco que tiene un ensayo clínico para MGg refractaria. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la variable principal pero si en las variables secundarias.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?		Se utilizan las variables que se usan en la práctica clínica, aunque en una de ellas hay un poco de controversia sobre el número de puntos que tiene que disminuir para considerar el cambio relevante clínicamente (según autores MG-ADL \geq 3 ó 4)
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?		Los criterios de exclusión, limitan el acceso al ensayo a los pacientes que han fallado a otras terapias, que serían los que más necesitan tener una nueva alternativa terapéutica
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?		Tener en cuenta los criterios de exclusión, que hace que no se incluyan en el ensayo un grupo de pacientes susceptibles de necesitar una alternativa terapéutica
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

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: Mercedes Manzano García¹ y Yolanda Borrego Izquierdo²
- Institución en la que trabaja: FISEVI¹ y Gerencia de Atención Primaria Cantabria²
- Institución que le vincula al informe. GHEMA-SAFH

Participación en el informe de evaluación como:

- 1-Autora: Mercedes Manzano García
- 2-Tutora: Yolanda Borrego Izquierdo

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): 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): 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

6. IXAZOMIB en combinación con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento del mieloma múltiple en recaída o refractario

AUTORES:

Rocío Gavira Moreno
Jesús Francisco Sierra Sánchez

**INFORMES DE EVALUACIÓN DE
MEDICAMENTOS**

2018

**Grupo Hospitalario de Evaluación de
Medicamentos de Andalucía**

IXAZOMIB

en combinación con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento del mieloma múltiple en recaída o refractario

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Junio 2018

ISBN: 978-84-09-05916-4
Depósito legal: H-282-2018

ÍNDICE:

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.....	3
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud.....	3
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias.....	6
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares	11
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.....	14
4.1 Mecanismo de acción.	14
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.	14
4.3 Posología, forma de preparación y administración.....	14
4.4 Utilización en poblaciones especiales.	15
4.5 Farmacocinética.....	16
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.....	16
5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada	16
5.1.b Variables utilizadas en los ensayos	16
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados	24
5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas	27
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones.....	27
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas	27
5.3.b Comparaciones indirectas (CCII).....	29
5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas.....	29
5.4 Evaluación de fuentes secundarias	30
5.4.1 Guías de Práctica clínica	30
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes	35
5.4.3 Opiniones de expertos	35
5.4.4 Otras fuentes.....	35
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.	35
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica	35
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos	35
6.2 Ensayos Clínicos comparativos.	39
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad.....	39
7. AREA ECONÓMICA	40
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental.....	40
7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados.....	41

7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios	42
7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital	42
7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.	42
7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal	42
7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados.....	43
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.	47
8.1 Descripción de la conveniencia	47
8. AREA DE CONCLUSIONES.....	47
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas	47
9.2 Decisión	47
9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF).....	48
9.4 Plan de seguimiento	48
10. BIBLIOGRAFÍA	48

Glosario:

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AUC: área bajo la curva
CHMP: Comité de Medicamentos de Uso Humano
CP: Células plasmáticas
EMA: *European Medicines Agency*
ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group, Scale for Performance Status*
EPAR: *European Public Assessment Report*
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FDA: *Food and Drugs Administration*
HDAC: histona deacetilasa
HR: hazard ratio
IMiD: agente inmunomodulador
IMWG: *International Myeloma Working Group*
INE: Instituto Nacional de Estadística
IP: inhibidor del proteasoma
MGUS: gammapatía monoclonal de significado incierto
MM: Mieloma múltiple
MMRR: [Mieloma múltiple en recaída o refractario](#).
MO: médula ósea
MP: esquema con melfalán y prednisona
NA: no alcanzado
ORR: tasa de respuesta global
SC: subcutáneo
SG: supervivencia global
SLP: supervivencia libre de progresión
TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos
VMP: esquema con bortezomib, melfalán y prednisona

Revisado por el Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA).

Citar este informe como: Gavira Moreno R, Sierra Sánchez JF. Ixazomib en combinación con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento del mieloma múltiple en recaída o refractario. Informe de evaluación para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Junio 2018.

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: Ixazomib

Indicación clínica solicitada: Mieloma múltiple en recaída y refractario.

Autores / Revisores: Rocío Gavira Moreno*, Jesús Francisco Sierra Sánchez*

*Hospital Universitario de Jerez de la Frontera

Tipo de informe: Original

Declaración de conflicto de intereses de los autores: Sin conflicto de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.

Para la elaboración del informe se ha utilizado el Programa MADRE versión 4.0¹

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 evaluación en el entorno hospitalario.

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

3.1 Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico: Ixazomib

Nombre comercial: Ninlaro®.

Laboratorio: Takeda Pharma

Grupo terapéutico. Denominación: Antineoplásicos, inhibidores del proteosoma

Código ATC: L01XX50.

Vía de administración: Oral

Tipo de dispensación: Uso Hospitalario.

Información de registro: Aprobado por registro centralizado en la EMA. Medicamento huérfano.

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL + IVA (1)
2,3 mg	3 cápsulas	714641	2.420,07 € por cápsula 7.260,23 € por envase
3 mg		714643	
4 mg		714644	

(1) A fecha 02/02/2018 no se encuentra comercializado en España ni se conoce precio de adquisición en ningún país de la Unión Europea (UE). Está disponible para su importación por la AEMPS a coste cero. El precio descrito procede del informe del pan-Canadian Oncology Drug Review (p-CODR) para ixazomib.

3.2 Área descriptiva del problema de salud

Descripción del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

<p>Definición El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad neoplásica que se caracteriza por una proliferación clonal de células plasmáticas (CP) derivadas de células B de la médula ósea (MO), las cuales, secretan total o parcialmente inmunoglobulinas de carácter monoclonal (proteína M o paraproteína), habitualmente IgG o IgA y más raramente IgM o IgE. Es el prototipo de gammapatía monoclonal maligna. Las causas exactas del MM se desconocen².</p>	<p>Los criterios diagnósticos para el MM sintomático (para diferenciarlo del MM quiescente y la MGUS) son los propuestos por el International Mieloma Working Group³. Los expertos del grupo recomiendan hacer el diagnóstico diferencial completo, pues la actitud terapéutica a seguir es totalmente distinta de una entidad a otra.</p> <p>Se define como MM la infiltración de CP en MO $\geq 10\%$ o biopsia con plasmocitoma y uno o más de los siguientes eventos que evidencien el daño orgánico atribuido a la enfermedad: signos CRAB (anemia, hipercalcemia, lesiones osteolíticas, osteopenia severa o fracturas patológicas e insuficiencia renal) y cualquiera o alguno de los siguientes biomarcadores de malignidad: 1) la presencia de $\geq 60\%$ de CP en MO; 2) ratio cadenas ligeras libres ≥ 100; 3) >1 lesión focal detectada por resonancia magnética.</p> <p>Se define como progresión de la enfermedad, el incremento del 25% desde el nivel basal de la proteína M sérica (incremento absoluto $\geq 0,5$ g/dl), proteína M urinaria (incremento absoluto >200mg/día), CP en médula ósea (incremento absoluto $>10\%$) y/o diferencias en la ratio de cadenas ligeras libres (incremento absoluto >10mg/dl). También puede ser establecida por la presencia de nuevas lesiones y/o plasmocitomas, con un claro incremento del tamaño de los plasmocitomas ya existentes o hipercalcemia que no puede ser atribuida a otra causa.</p> <p>Se pueden distinguir tres tipos de MM:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MM en recaída y refractario: en el que existe progresión al tratamiento en pacientes que habían conseguido al menos una respuesta mínima o progresión dentro de los 6 meses de finalizar el último tratamiento. • MM refractario primario: en el que no se consigue ni respuesta mínima al tratamiento y existe una progresión durante el tratamiento. • MM en recaída: evidencias de progresión de la enfermedad en pacientes previamente tratados pero que no cumplen criterios de las dos categorías anteriores.
<p>Principales manifestaciones clínicas</p>	<p>Los síntomas más comunes son fatiga y dolor óseo. Un 75% de los pacientes presenta anemia (que contribuye a la fatiga) y un 80% lesiones esqueléticas osteolíticas. Otros hallazgos comunes son hipercalcemia (15%) y elevación de los valores séricos de creatinina (20%). También son frecuentes las infecciones (neumonías, infecciones urinarias) y sus recurrencias^{3,4}.</p>
<p>Incidencia y prevalencia</p>	<p>El MM representa aproximadamente el 1% de todas las neoplasias y supone un 10% de todas las neoplasias hematológicas⁴.</p> <p>En Europa, en el 2012 se estimó que la incidencia de mieloma múltiple era 38.928 por cada 100.000 habitantes⁵.</p> <p>En España la edad media en el momento del diagnóstico es de 65 años y menos del 15% de los casos se dan por debajo de los 50 años. Se diagnostican cada año 4 casos por cada 100.000 habitantes y no hay grandes diferencias entre sexos. Es una enfermedad más frecuente en personas de raza negra, en los que además suele ser más agresiva^{6,7}. Según datos de la SEOM en 2015 la incidencia en España fue de 2729 casos/100.000 habitantes lo que representa un 1,1% de todas las neoplasias⁸.</p> <p>En el año 2014, en España, hubo 1.897 defunciones por MM (datos del Instituto Nacional de Estadística (INE)⁹.</p> <p>Según estos datos, se estima que en Andalucía, con una población de 8,4 millones de habitantes, se diagnosticarían 336 casos nuevos en un año.</p>

<p>Evolución / Pronóstico</p>	<p>El pronóstico de los pacientes con MM es muy variable, depende de la edad del paciente, del estadio en la detección de la enfermedad, del estado general del paciente, de la presencia de determinadas alteraciones citogenéticas, de si presentan insuficiencia renal grave y, sobretodo, de si responden al tratamiento. Aunque más de la mitad de los pacientes pueden alcanzar la respuesta completa (RC), las recaídas son frecuentes y los sucesivos tratamientos ofrecen periodos de remisión cada vez más cortos. Por tanto, el objetivo del tratamiento del mieloma múltiple en recaída o refractario (MMRR) es lograr el control de la enfermedad, ya que a día de hoy no existe cura para esta enfermedad⁴.</p> <p>Antes de la introducción de la quimioterapia, la mediana de supervivencia era de unos 7 meses. La incorporación del trasplante autólogo, así como la disponibilidad de nuevos fármacos como los inhibidores del proteosoma (bortezomib) y los inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida) ha supuesto un cambio muy importante en la supervivencia de estos pacientes¹⁰⁻¹².</p> <p>En un estudio que analizó los datos de los pacientes tratados entre 1998-2002 y los comparó con el periodo 2003-2007, se observó que la supervivencia a los 5 años pasó del 32,8% al 40,3% y a los 10 años del 15% al 20,8%. Esta diferencia fue más acusada en pacientes jóvenes con datos de supervivencia a los 5 y 10 años del 70% y 50%, respectivamente¹³. En pacientes >65 años los resultados han sido más modestos aunque también se ha observado un aumento de la supervivencia¹⁴.</p> <p>En un estudio realizado en Europa se estimó que la supervivencia a los 5 años era del 39,2% para toda la población, esta cifra ascendió hasta el 68,6% para los pacientes más jóvenes¹⁵.</p> <p>Los pacientes en recaída o refractarios siguen teniendo mal pronóstico. En un análisis reciente en los pacientes con MM doblemente refractarios a inhibidores del proteosoma e inmunomoduladores o que recayeron después de ≥3 líneas previas de tratamiento, incluyendo fármacos como pomalidomida y carfilzomib, la mediana de supervivencia fue de 7,9 meses¹⁶.</p>
<p>Grados de gravedad / Estadaje</p>	<p>Actualmente se dispone de tres escalas de estratificación de los pacientes con MM:</p> <p>1. Sistema de estratificación Durie-Salmon¹⁷: Se establecen tres estadios atendiendo al nivel de carga tumoral (baja, intermedia o alta) en función de factores como la anemia, calcio en sangre, presencia o ausencia de lesiones óseas y nivel sanguíneo de paraproteína. Además, a cada estadio se debe añadir la letra A si la función renal es normal (valor de creatinina <2mg/dl) o B si función renal está alterada (valor de creatinina > 2mg/dl)</p> <p>2. Índice pronóstico internacional (ISS por sus siglas en inglés International Staging System)¹⁸: son factores de mal pronóstico la β2-microglobulina elevada al diagnóstico o la hipoalbuminemia. El alto nivel de β2-microglobulina refleja una elevada masa tumoral y una función renal disminuida; la hipoalbuminemia es causada por citocinas inflamatorias como la interleucina 6 (IL-6) secretadas por el mieloma. El ISS identifica tres grupos de pacientes cuyo pronóstico empeora a medida que incrementa la puntuación: la mediana de supervivencia global (SG) es de 62 meses con ISS estadio I, 44 meses en el estadio II y 29 meses en el estadio III.</p> <p>Posteriormente el ISS ha sido revisado (R-ISS) incorporando elementos de la biología de la enfermedad (presencia de alteraciones citogenéticas de alto riesgo o elevación de la LDH), obteniéndose un índice pronóstico muy útil en la práctica clínica¹⁹.</p> <p>3- Estratificación según las características citogenéticas (mSMART 2.0)²⁰: Clasifica en tres grupos a los pacientes en función de la probabilidad de recaída (alta, intermedia y estándar). Para ello tiene en cuenta las características citogenéticas del paciente y el momento en el que se produce la recaída o progresión de la enfermedad.</p>

	High-Risk	Intermediate-Risk ^a	Standard-Risk ^{a,b}
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ FISH^c <ul style="list-style-type: none"> ▪ Del 17p ▪ t(14;16) ▪ t(14;20) ▪ GEP <ul style="list-style-type: none"> ▪ High risk signature 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ FISH <ul style="list-style-type: none"> ▪ t(4;14)^d ▪ 1q gain ▪ High PC S-phase^f 	<p>All others including:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Trisomies ▪ t(11;14)^e ▪ t(6;14)
Carga de la enfermedad	El MM se distingue por varias características incluyendo: bajos recuentos sanguíneos (frecuentes necesidades transfusionales), disregulación ósea (fracturas y alteraciones de los niveles plasmáticos de calcio), mayor riesgo de infecciones, alteraciones de la función renal (algunos pacientes precisan diálisis). Todos estos síntomas provocan que los pacientes tengan importantes necesidades asistenciales a lo largo del curso de su enfermedad.		

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

El curso clínico de los pacientes con MM se caracteriza típicamente por recaídas y remisiones, siendo la duración de la remisión menos duradera según se avanza en las líneas de tratamiento. La enfermedad se considera incurable, su tratamiento es por tanto de carácter **paliativo** y tiene como **objetivo** principal prolongar la supervivencia y mantener una buena calidad de vida.

Las opciones de tratamiento para pacientes con MM en recaída o refractarios (MMRR) son numerosas e incluyen el trasplante de células hematopoyéticas, la utilización de nuevos fármacos a los que el paciente no haya sido expuesto previamente o el retratamiento con regímenes previamente utilizados ^{4,21-24}.

La elección del tratamiento más adecuado es compleja y depende principalmente de los siguientes factores ²¹:

- 1) Características de la enfermedad
- 2) Tipo de respuesta y duración al tratamiento previo, incluyendo toxicidades relacionadas con el mismo
- 3) Elegibilidad para el trasplante
- 4) Características individuales del paciente

De todos estos factores el que parece tener un mayor impacto en el pronóstico del paciente es la duración y calidad de la respuesta al tratamiento previo (referencia).

En la siguiente tabla se pueden observar estos factores de forma más detallada:

Table 3. Patient- and treatment-related factors in the selection of treatment at relapse MM.

Patient- and treatment-related factors in the selection of treatment at relapse MM
Patient-related Factors
Age and Frailty
WHO Performance Status
Comorbidities
Transplant eligibility
Residual or late effects of prior therapies
Pre-existing (peripheral) neuropathy and/or thrombotic events
Disease-related Factors
Type and risk status of initial disease
Response and response duration following prior therapies
Presence of refractory disease
Aggressiveness of current relapse
Treatment-related factors
Response and/or refractoriness to prior therapies
Previous use of IMiDs and proteasome inhibitor
Previous use of alkylators
Prior HDT with ASCT
Single, dual or triple drug combination
Type and severity of adverse events related to prior therapies
Bone marrow reserve
Expected efficacy & toxicity of proposed therapy
Availability, cost and management requirements
Expectations of the patient

Adaptado de: Sonneveld P, Broijl A. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. Haematologica 2016;101(4):396-406.

De forma práctica a la hora de iniciar un tratamiento en los pacientes con MMRR se suelen dividir inicialmente por su elegibilidad para el trasplante ya que esta división condicionará su tratamiento junto con los factores revisados anteriormente²⁵:

PACIENTES CANDIDATOS A TRASPLANTE

Se pueden distinguir 2 situaciones:

- pacientes que no han recibido un TPH como parte de su tratamiento inicial, en estos pacientes se recomendaría la utilización de QT a altas dosis seguida de un trasplante autólogo.
- pacientes que hayan recibido un trasplante autólogo previo y que tuvieron un beneficio duradero (**18 meses sin tratamiento de mantenimiento y 36 meses con tratamiento de mantenimiento, referencia**) con el primer trasplante en los que se podría considerar un segundo trasplante en el momento de la recaída.

Los pacientes que fueron inicialmente refractarios al tratamiento de inducción (refractario primario), pueden conseguir una buena respuesta con un trasplante autólogo posterior, y la falta de respuesta al tratamiento inicial no limita la decisión del trasplante.

PACIENTES NO CANDIDATOS A TRASPLANTE

En este tipo de pacientes las opciones de tratamiento incluyen el retratamiento con un fármaco al que hayan sido expuestos previamente, adición de nuevos fármacos a los utilizados previamente o utilización de nuevos fármacos ^{4, 21-25}:

1) RETRATAMIENTO

El paciente se considera que es adecuado para un retratamiento siempre que se haya conseguido como mínimo una respuesta parcial, la duración de la respuesta sea de al menos **6 meses** y no exista toxicidad del tratamiento anterior que contraindique su nueva utilización. Ensayos clínicos y

análisis retrospectivos han mostrado que el retratamiento con bortezomib y lenalidomida/talidomida es factible y efectivo sin incurrir en una toxicidad acumulativa.

Bortezomib: La utilización de bortezomib en este contexto se basa principalmente en los resultados del estudio RETRIEVE²⁶ y la aportación de otros estudios de soporte. El estudio RETRIEVE es un ensayo clínico fase II, abierto, de un solo brazo que incluyó 130 pacientes tratados con bortezomib en los que se había obtenido previamente al menos respuesta parcial (RP) y que habían recaído en un periodo ≥ 6 meses tras suspender el tratamiento. En este estudio un 28% y un 72% de los pacientes recibió bortezomib o bortezomib-dexametasona, respectivamente. La tasa de respuesta global fue del 40%. En los pacientes que consiguieron al menos RP la mediana de duración de la respuesta y el tiempo hasta la progresión fue de 6,5 y 8,4 meses, respectivamente. La trombocitopenia fue el efecto adverso grado ≥ 3 más frecuente (35%). No se observó toxicidad acumulativa.

Lenalidomida/talidomida: Para valorar la eficacia de retratamiento con fármacos inmunomoduladores (IMiDs), se estudiaron 140 pacientes que recibieron talidomida/dexametasona (58%) o lenalidomida/dexametasona (42%) como primera línea de tratamiento del mieloma múltiple seguido de repetición del IMiD (talidomida [24%] o lenalidomida [76%]) como uno de los regímenes de rescate²⁷. Los pacientes habían recibido una mediana de 2 tratamientos (rango, 1-6), incluyendo un TPH en 105 pacientes (75%). La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta repetir la exposición a IMiD fue de 28 meses. Entre los 113 pacientes evaluables, 50 (44%) logró al menos una respuesta parcial. Las tasas de respuesta (\geq RP) con el retratamiento con lenalidomida fueron mayores que las alcanzadas con talidomida (48-54% vs 20-30%). Globalmente la mediana de tiempo hasta la progresión (TTP) fue de 9,0 meses (IC: 95% 6-12 meses) desde el inicio del retratamiento con IMiDs. Con el retratamiento con lenalidomida se obtuvo una mediana de TTP de 9 y 16 meses después de la utilización previa de talidomida y lenalidomida, respectivamente. Por otro lado, la mediana de TTP con talidomida tras el tratamiento inicial con talidomida y lenalidomida fue de 6 y 3 meses, respectivamente.

2) UTILIZACION DE FARMACOS Y/O COMBINACIONES DE TRATAMIENTOS NO UTILIZADOS PREVIAMENTE

Se han utilizado numerosos fármacos de distintos grupos farmacológicos: inhibidores del proteosoma (bortezomib y carfilzomib), inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida, pomalidomida), inhibidores de histona deacetilasa (panobinostat) o anticuerpos monoclonales (elotuzumab o daratumumab).

Bortezomib: El ensayo APEX²⁸ demostró que bortezomib comparado con dexametasona a altas dosis aumentaba la supervivencia en pacientes con MMRR. Los pacientes tratados con bortezomib obtenían mayor tasa de respuesta (38% frente al 18%), mediana en el tiempo hasta progresión (6,2 vs 3,5 meses) y supervivencia al año (80% vs 66%; $p=0,003$). En el análisis de eficacia actualizado a los 22 meses²⁹, la tasa de respuesta fue de 43% vs 18% a favor de bortezomib ($p<0.001$) y la mediana de SG confirmó el beneficio de 6 meses obtenido con bortezomib (29,8 vs 23,7 meses) a pesar de que un 62% de los pacientes pasaron al brazo de bortezomib. Los pacientes con factores de mal pronóstico también se beneficiaron de bortezomib.

Bortezomib actualmente se administra por vía SC tras la publicación de los resultados del ensayo MMY-3021³⁰, estudio de no inferioridad, en el que se compara bortezomib en monoterapia administrado de forma convencional IV frente a la administración SC, con resultado de no inferioridad en la variable principal (tasa de respuesta tras 4 ciclos de bortezomib) y una reducción significativa de la neuropatía periférica.

Bortezomib es también efectivo cuando se combina con otros fármacos y diversos estudios han mostrado mejora en las tasas de respuesta y buena tolerancia en combinación con dexametasona y/o doxorubicina liposomal²².

Carfilzomib: Está autorizado en combinación con lenalidomida y dexametasona o dexametasona sola para el tratamiento de pacientes con MM que han recibido como mínimo un tratamiento

previo. Las evidencias que avalan esta indicación proceden de 2 EC fase III: ASPIRE y ENDEAVOR³¹⁻³².

El estudio ASPIRE³¹ es un EC fase III, randomizado, multicéntrico, abierto que estudió la combinación lenalidomida y dexametasona con o sin carfilzomib en pacientes con MMRR que habían recibido entre una y tres líneas previas. El 66% de los pacientes había recibido bortezomib previamente, el 20% lenalidomida y el 59% algún IMid. El 15% de los pacientes era no respondedor a bortezomib, el 7% refractario a lenalidomida y el 6% cumplía ambas características. La variable principal del ensayo fue la SLP. Los resultados maduros mostraron que la adición de carfilzomib mejoraba significativamente la SLP en 9,5 meses (26,1 meses vs 16,6 meses, HR:0,66, P<0.0001). La diferencia de medianas de SG fue de 7,9 meses (48,3 meses vs 40,4 meses, HR 0,79, P=0.0045). Las tasas de respuestas globales (\geq RP) fueron 87,1% y 66,7% en el brazo de carfilzomib y control, respectivamente. La incidencia de neuropatía periférica fue casi idéntica en ambos brazos (17,1% en el grupo carfilzomib vs 17% en el grupo control). Los efectos adversos de grado \geq 3 no hematológicos fueron mayores en el brazo de carfilzomib y consistieron en: disnea (2,8% vs 1,8%), fallo cardíaco (3,8% vs 1,8%) e hipertensión (4,3% vs 1,8%).

El estudio ENDEAVOR³² es un EC fase III, multicéntrico, randomizado y abierto que comparó la administración de carfilzomib/dexametasona frente a bortezomib/dexametasona. Los pacientes habían recibido entre 1-3 líneas previas de tratamiento. La variable principal fue la SLP. En el análisis inicial, tras una mediana de seguimiento de 11,9 meses, la SLP fue mayor en el grupo tratado con carfilzomib (18,7 meses vs 9,4 meses, HR:0,53, P<0,0001). En el análisis final pre-especificado de SG, el grupo de carfilzomib mejoró significativamente la SG en 7,6 meses en comparación con el grupo de bortezomib (47,6 meses vs 40,0 meses, HR: 0,791, P unilateral = 0,010). Efectos adversos graves ocurrieron en el 48% de los tratados con carfilzomib y en el 36% de los tratados con bortezomib. Los efectos adversos de grado \geq 3 observados con carfilzomib/dexametasona y bortezomib/dexametasona fueron, respectivamente: anemia (14% vs 10%), hipertensión (9% vs 3%), trombocitopenia (8% vs 9%) y neumonía (7% vs 8%). Se produjeron un 4% de muertes relacionadas con los efectos adversos en el grupo de carfilzomib y un 3% en el grupo tratado con bortezomib.

Talidomida: Se ha considerado durante bastante tiempo una opción para pacientes con MMRR. Sin embargo no se dispone de EC fase III que avalen su utilización en esta indicación. Combinado con dexametasona en estudios en fase II ha mostrado tasas de respuesta del 41-56%²².

Lenalidomida: Se ha autorizado en combinación con dexametasona en pacientes con MM que hayan recibido al menos un tratamiento previo. Las evidencias de esta indicación provienen de los estudios MM-009 y MM-10³³⁻³⁴ en los que los pacientes fueron tratados con lenalidomida/dexametasona o placebo/dexametasona hasta progresión o toxicidad inaceptable. Los pacientes tenían que haber recibido \leq 3 líneas previas de tratamiento. Un análisis combinado de ambos estudios³⁵ confirmó que tras un seguimiento de 48 meses, la combinación lenalidomida/dexametasona mejoraba las tasas de respuesta (60,6% vs 21,9% P<0.001), respuestas completas (15,0 vs 2,0%, P<0.001), duración de la respuesta (15,8 vs 7 meses P<0.001) y mediana de tiempo hasta la progresión (13,4 vs 4,6 meses P<0.001). La supervivencia global fue también significativamente mayor en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona (38 vs 31,6 meses P=0,045), a pesar de que el 47,6% de los pacientes que fue randomizados a placebo/dexametasona recibió a la progresión lenalidomida/dexametasona. La neutropenia y la trombocitopenia fueron los efectos adversos grado 3-4 más frecuentes en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona.

Pomalidomida: Autorizado en combinación con dexametasona en pacientes con MMRR 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. La indicación de tratamiento se basa en los resultados obtenidos en el ensayo MM-003³⁶, estudio fase III, multicéntrico, abierto, randomizado en el que los pacientes recibieron pomalidomida más dosis bajas de dexametasona (Lodex) o dosis altas de dexametasona (HiDex). Los pacientes incluidos habían recibido \geq 2 tratamientos previos (incluyendo lenalidomida y bortezomib) y habían

progresado dentro de los 60 días de su último tratamiento. Tras una mediana de seguimiento de 10,0 meses, la PFS, variable principal del estudio, fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron pomalidomida/Lodex (4,0 vs 1,9 meses; HR 0,48; $p < 0,0001$). La mediana de SG también fue significativamente mayor para los pacientes tratados con pomalidomida/Lodex (12,7 meses vs 8,1 meses, HR: 0,74, $p = 0,028$). Los efectos adversos hematológicos grado 3–4 fueron más comunes en el brazo de pomalidomida/Lodex: neutropenia (48% vs 16%), anemia (33% vs 37%), y trombocitopenia (22% vs 26%).

Panobinostat: Ha sido aprobado en combinación con bortezomib y dexametasona para pacientes con MMRR que han recibido al menos dos tratamientos previos que incluyan bortezomib y un IMiDS. La aprobación se basó en los resultados del estudio PANORAMA-1³⁷ en el que los pacientes que habían recibido tratamiento previo con un IMiDS y bortezomib se les administró panobinostat o placebo junto a bortezomib/dexametasona. Tras una mediana de seguimiento de 6,47 meses en el brazo de panobinostat, se observó un aumento de la SLP en el brazo de panobinostat (11,99 meses vs 8,08 meses, HR:0,63, $p < 0,0001$). Los datos de SG no están todavía disponibles, aunque en el momento del análisis la SG fue de 33,64 meses y 30,30 meses, para panobinostat y placebo, respectivamente. La proporción de pacientes que alcanzó una respuesta global no difirió entre los dos grupos de tratamiento (60,7%, 54,6%, $p = 0,09$). Se observaron efectos adversos graves en un 60% de los pacientes del brazo de panobinostat y en un 42% del brazo control. Los efectos adversos grado 3-4 más comunes fueron: trombocitopenia (67% vs 31%), linfopenia (53% vs 40%), diarrea (26% vs 8%), astenia o fatiga (24% vs 22%) y neuropatía periférica (18% vs 15%) para panobinostat y placebo, respectivamente. *En el momento de la realización de este informe panobinostat tiene decisión de no financiación dentro del SNS en esta indicación.*

Elotuzumab: Se ha aprobado en combinación con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento del MM en pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo. La aprobación se basó en los resultados del ensayo ELOQUENT-2³⁸ que estudió la combinación lenalidomida y dexametasona con o sin elotuzumab en pacientes con MMRR que habían recibido entre una y tres líneas previas. Las covariables principales de eficacia fueron la SLP y la tasa de respuesta. Después de una mediana de seguimiento de 24,5 meses, la mediana de SLP fue mayor en el grupo tratado con elotuzumab (19,4 vs 14, 9 meses, HR:0,70; $P < 0,001$). La tasa de respuesta global fue también mayor en el grupo tratado con elotuzumab (79% vs 66%, $p < 0,001$). Los efectos adversos grado ≥ 3 más frecuentes observados en ambos grupos fueron: linfocitopenia, neutropenia, fatiga y neumonía. En un 10% de los pacientes (33 pacientes) tratados con elotuzumab se observaron reacciones infusionales y fueron de grado 1-2 en 29 pacientes. *En el momento de la realización de este informe panobinostat tiene decisión de no financiación dentro del SNS en esta indicación.*

Daratumumab: En monoterapia se ha autorizado para pacientes con MMRR, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un IMiDS y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento. Los datos para la aprobación se han obtenido del ensayo SIRIUS³⁹, un EC fase II, multicéntrico, en el que los pacientes recibieron daratumumab tras una mediana de 5 líneas previas de tratamiento (rango: 2-14). La variable principal del estudio fue la tasa de respuesta global. Se han comunicado los resultados de 106 pacientes. La tasa de respuesta global fue del 29% tras la administración de daratumumab. La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 1 mes. La mediana de duración de la respuesta fue 7,4 meses y la SLP de 3,7 meses. La SG a los 12 meses fue del 64,8% y, en un corte posterior de 17,5 meses. Daratumumab fue bien tolerado, la fatiga (40%) y la anemia (33%) de cualquier grado fueron los efectos adversos más frecuentes. Los principales efectos adversos grado ≥ 3 fueron: fatiga (3%), anemia (24%), trombocitopenia (19%), neutropenia (12%) y lumbalgia (3%).

En combinación con lenalidomida y dexametasona (DRd) o bortezomib y dexametasona (DVd), se ha autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo. Los estudios que avalan estas indicaciones son el ensayo POLLUX⁴⁰ y el ensayo CASTOR⁴¹.

- El ensayo POLLUX es un EC fase III, randomizado, multicéntrico, abierto que estudió la combinación lenalidomida y dexametasona con o sin daratumumab en pacientes con MMRR que habían recibido al menos una línea de tratamiento previa. El 86% de los pacientes había recibido un inhibidor del proteosoma previamente, el 55% un inmunomodulador y el 44% ambos tipos de fármacos. El 28% de los pacientes era refractario a la última línea de tratamiento. La variable principal del ensayo fue la SLP. Los resultados mostraron que la adición de daratumumab mejoraba significativamente la SLP, en el brazo de daratumumab en el momento del análisis no se había alcanzado la mediana de SLP, siendo de 18,4 meses en el brazo control (HR:0,36;IC95%:0,25-0,50; P<0,001). La mediana de SG no se había alcanzado en el brazo de daratumumab y fue de 20,3 meses en el brazo control (HR 0,64 IC95%:0,40-1,01; P=0.053). Las tasas de respuestas globales fueron del 92,9%y 76,4% en el brazo de daratumumab y control, respectivamente. Los efectos adversos grado 3-4 más frecuentes en el brazo de daratumumab y control fueron, respectivamente: neutropenia (51,9% vs 37%), trombocitopenia (12,7% vs 7,5%) y anemia (12,4% vs 19%). Se observaron reacciones infusionales en un 47,7% de los pacientes tratados con daratumumab, la mayor parte de las reacciones fueron grado 1-2. *En el momento de la realización de este informe la combinación de daratumumab + lenalidomida + dexametasona tiene decisión de no financiación dentro del SNS en esta indicación.*

- El ensayo CASTOR es un EC fase III, randomizado, multicéntrico, que estudió la combinación bortezomib y dexametasona con o sin daratumumab en pacientes con MMRR que habían recibido al menos una línea de tratamiento previa y habían obtenido al menos RP con terapias anteriores. El 67,3% de los pacientes había recibido un inhibidor del proteosoma previamente, el 71,3% un inmunomodulador y el 44,6% ambos tipos de fármacos. El 30,3% de los pacientes era refractario a la última línea de tratamiento. La variable principal del ensayo fue la SLP. En el análisis intermedio no se había alcanzado la mediana de SLP en el brazo de daratumumab y fue de 7,2 meses en el brazo control (HR:0,39; IC95%:0,28-0,53; P<0,001). Debido al corto periodo de seguimiento (7,4 meses) la mediana de SG no se había alcanzado en ningún brazo. Las tasas de respuestas globales fueron del 82,9%y 63,2% en el brazo de daratumumab y control, respectivamente. Los efectos adversos grado 3-4 más frecuentes en el brazo de daratumumab y control fueron, respectivamente: trombocitopenia (45,3% vs 39,2%), anemia (14,4% vs 16%) y neutropenia (12,8% vs 4,2%), y Se observaron reacciones infusionales en un 45,3% de los pacientes tratados con daratumumab, en el 98,2 % de los casos durante la primera infusión. *En el momento de la realización de este informe la combinación de daratumumab + bortezomib + dexametasona tiene decisión de no financiación dentro del SNS en esta indicación.*

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Alternativas actualmente disponibles para la misma indicación.

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares									
Nombre	BOORTEZOMIB Velcade®	CARFILZOMIB Kyprolis®	LENALIDOMIDA Revlimid®	TALIDOMIDA Thalidomide Celgene®	POMALIDOMIDA Imnovid®	PANOBINOSTAT Farydak®	ELOTUZUMAB Empliciti®	DARATUMUMAB Darzalex®	
Presentación	Vial 3,5 mg polvo para solución inyectable	Vial 60 mg, 30 mg y 10 mg, polvo para solución para perfusión	Cápsulas duras 5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg	Cápsulas duras 50 mg	Cápsulas duras 3 mg, 4 mg	Cápsulas duras de 10 mg, 15 mg y 20 mg	Vial 300 y 400 mg polvo para solución	Vial 100 mg/5 ml Vial de 400 mg/20 ml	
Posología	IV / SC, 1,3 mg/m ² días 1,4,8 y 11 de cada ciclo de 21 días	Intravenosa -lenalidomida/dex 27 mg/m ² días 1-2 (20 mg/m ² en ciclo 1) 8-9 (omitir en ciclo 13-18) y 15-16 de cada ciclo de 28 días -dexametasona 56 mg/m ² días 1-2 (20 mg/m ² en ciclo 1) 8-9 y 15-16 de cada ciclo de 28 días	Oral, 25 mg/día días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días	Oral, 200 mg/día en ciclos de 6 semanas	Oral, 4 mg/día días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días	Se administra en ciclos de 21 días, La dosis inicial recomendada es de 20 mg/día, los días 1, 3, 5, 8, 10, 12. La duración total del tratamiento puede ser de hasta 16 ciclos (48 semanas).	IV: 40 mg/kg los días 1, 8, 15 y 22 cada 28 días los dos primeros ciclos. A partir del tercer ciclo los días 1 y 15.	16 mg/kg de peso IV Semana 1-8 → semanal Semana 9-24 → bisemanal Semana 25 hasta progresión → c/4 semanas	
Indicación aprobada en FT	En monoterapia, o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o con dexametasona, en pacientes que han recibido al menos 1 tratamiento previo y que han sido sometidos o no son candidatos a TPI.	En combinación con lenalidomida y dexametasona o dexametasona sola en pacientes que han recibido como mínimo un tratamiento previo.	En combinación con dexametasona en pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo.	No tiene indicación aprobada en segunda línea.	En combinación con dexametasona en pacientes que han recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que haya experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento.	En combinación con bortezomib y dexametasona, en pacientes que han recibido al menos dos tratamientos previos con bortezomib y un agente inmunomodulador.	En combinación con lenalidomida y dexametasona para pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo.	MM en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento	

IXAZOMIB
Mieloma múltiple, en combinación con lenalidomida-dexametasona

Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA-SAFH) Modelo de informe base: MADRE 4.0 (GENESIS)		IXAZOMIB Mieloma múltiple, en combinación con lenalidomida-dexametasona	
Efectos adversos muy frecuentes	Trombocitopenia, anemia, neutropenia, pérdida de apetito, neuropatía periférica (incluida sensitiva), disestesias, neuralgia, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, piroxia, dolor musculoesquelético, piroxia, fatiga, astenia.	Neumonía, Infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, anemia, neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, hipopotasemia, hiperglucemia, disminución del apetito, insomnio, neuropatía periférica, disnea, tos, vómitos, , artralgias, piroxia, reacciones a la perfusión, edema periférico, fatiga.	Infecciones, neutropenia, trombocitopenia, anemia, hipopotasemia, parestesias, tos, diarrea, estreñimiento, náuseas, alteración de la función hepática exantema, fatiga, astenia, piroxia, espasmos musculares. <u>Black-box</u> por enfermedad tromboembólica venosa
Utilización de recursos	Administración en hospital de día.	Neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, temblores, mareos, parestesias, disestesias, somnolencia, estreñimiento, edema periférico, fatiga, Alerta MUH (FV), 11/2016, reactivación viral especialmente en pacientes previamente infectados por el virus herpes zóster o el VHB. <u>Black-box</u> por enfermedad tromboembólica venosa	Neumonía, neutropenia, anemia, trombocitopenia, disminución del apetito, mareos, cefaleas, hipotensión, tos, disnea, náuseas, diarrea, vómitos, fatiga, edema periférico, piroxia,astenia
Conveniencia	Vía subcutánea.	No requiere hospital de día.	No requiere hospital de día.
Otras características diferenciales	Amplia experiencia de uso.	Administración oral.	Administración oral.
Utilización de recursos	Administración en hospital de día..	Administración en hospital de día..	Administración en hospital de día..
Conveniencia	Vía intravenosa.	No requiere hospital de día.	No requiere hospital de día.
Otras características diferenciales	Amplia experiencia de uso.	Poca experiencia de uso.	Poca experiencia de uso.
Utilización de recursos	Administración en hospital de día..	Administración en hospital de día..	Administración en hospital de día..
Conveniencia	Vía intravenosa.	Administración oral.	Administración oral.
Otras características diferenciales	Poca experiencia, precio elevado	Poca experiencia, precio elevado	Poca experiencia, precio elevado

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

El citrato de ixazomib, un profármaco, es una sustancia que se hidroliza rápidamente en condiciones fisiológicas a su forma biológicamente activa, ixazomib.

Ixazomib es un inhibidor del proteasoma oral, altamente selectivo y reversible. Ixazomib se une principalmente e inhibe la actividad tipo quimiotripsina de la subunidad $\beta 5$ del proteasoma 20S. Ixazomib indujo la apoptosis *in vitro* de distintos tipos de células tumorales. Ixazomib demostró citotoxicidad *in vitro* contra células de mieloma en pacientes que habían recaído después de múltiples terapias previas, incluyendo, bortezomib, lenalidomida y dexametasona. La combinación de ixazomib y lenalidomida ha demostrado efectos citotóxicos sinérgicos en numerosas líneas celulares de mieloma. *In vivo*, ixazomib demostró actividad antitumoral en varios modelos xenogénicos de tumores, entre ellos modelos de mieloma múltiple. *In vitro*, ixazomib afectó a tipos de células encontradas en el entorno de la médula ósea, entre otras, células endoteliales vasculares, osteoclastos y osteoblastos.

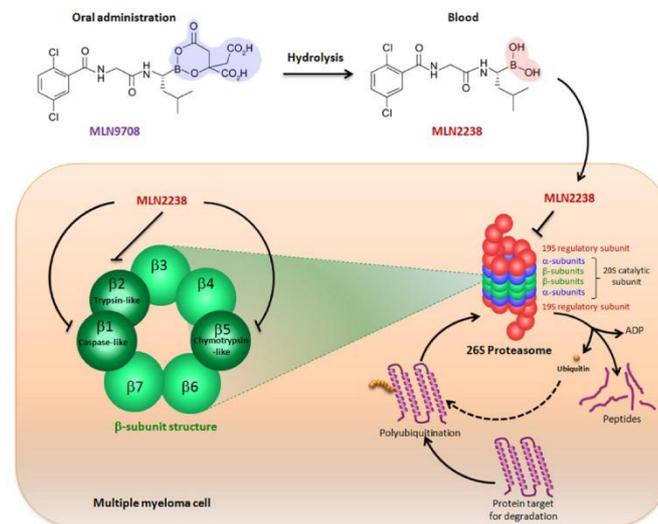


Figure 1 Mechanism of action of ixazomib.
Notes: Ixazomib (MLN9708) administered orally as a capsule is rapidly absorbed and hydrolyzed to the biologically active form (MLN2238) when it comes in contact with aqueous plasma. Ixazomib blocks protein degradation by inhibiting the 20S catalytic subunit of the 26S proteasome. More specifically, at lower concentrations, MLN2238 inhibits the $\beta 5$ chymotrypsin-like subunit, which cleaves proteins after hydrophobic residues. At high concentrations, MLN2238 inhibits the $\beta 1$ caspase-like subunit and $\beta 2$ trypsin-like subunit, which cleave proteins after acidic and basic residues, respectively.

Figura 1. Mecanismo de acción de ixazomib

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

AEMPS-EMA: En combinación con lenalidomida y dexametasona, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos una terapia previa. **Aprobación condicional por EMA** [Fecha de aprobación: 21/11/2016]

FDA: En combinación con lenalidomida y dexametasona, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos una terapia previa. [Fecha de aprobación: 16/11/2015].

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis inicial recomendada de ixazomib es de 4 mg administrados por vía oral una vez por semana los días 1, 8, y 15 de un ciclo de 28 días de tratamiento. Se debe tomar aproximadamente a la misma hora, como mínimo una hora antes o dos horas después de la comida. La cápsula debe tragarse entera con agua. No se debe partir, masticar, ni abrir.

La dosis inicial recomendada de lenalidomida es de 25 mg administrados por vía oral, una vez al día en los días 1 al 21 de un ciclo de 28 días de tratamiento.
 La dosis inicial recomendada de dexametasona es de 40 mg administrados por vía oral los días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de 28 días de tratamiento.

Ciclo de 28 días (ciclo de 4 semanas)								
	Semana 1		Semana 2		Semana 3		Semana 4	
	Día 1	Días 2 a 7	Día 8	Días 9 a 14	Día 15	Días 16 a 21	Día 22	Días 23 a 28
NINLARO	✓		✓		✓			
Lenalidomida	✓	✓ Diariamente	✓	✓ Diariamente	✓	✓ Diariamente		
Dexametasona	✓		✓		✓		✓	

✓ = Toma del medicamento

Antes de iniciar un nuevo ciclo de tratamiento:

- El recuento absoluto de neutrófilos debe ser $\geq 1.000/\text{mm}^3$
- El recuento de plaquetas debe ser $\geq 75.000/\text{mm}^3$
- Las toxicidades no hematológicas deben, a criterio del médico, haber regresado por lo general al estado basal del paciente o \leq Grado 1.

Se debe continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta alcanzar una toxicidad inaceptable. El tratamiento con ixazomib en combinación con lenalidomida y dexametasona durante más de 24 ciclos se debe basar en una evaluación individual del beneficio-riesgo, puesto que los datos sobre la tolerabilidad y la toxicidad durante más de 24 ciclos son limitados.

Si se retrasa u olvida una dosis de ixazomib, sólo se debe tomar si faltan 72 horas o más para la siguiente dosis programada. No se debe tomar una dosis doble para compensar una dosis olvidada. Si un paciente vomita después de tomar una dosis, el paciente no debe repetir la dosis sino reanudar la administración a la hora de la siguiente dosis programada.

Se debe considerar la profilaxis antivírica en pacientes tratados con ixazomib para disminuir el riesgo de reactivación del herpes zóster. Se recomienda a los pacientes tratados con ixazomib en combinación con lenalidomida y dexametasona medidas profilácticas antitrombóticas, de acuerdo con la evaluación de los riesgos subyacentes y el estado clínico del paciente.

4.4 Utilización en poblaciones especiales.

Población de edad avanzada: No es necesario ajustar la dosis de ixazomib en pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis de ixazomib en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total \leq límite superior de la normalidad (LSN) y aspartato aminotransferasa (AST) $>$ LSN o bilirrubina total $>$ 1-1,5 x LSN y cualquier valor de AST). Se recomienda la dosis reducida de 3 mg en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total $>$ 1,5-3 x LSN) o grave (bilirrubina total $>$ 3 x LSN).

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis de ixazomib en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 mL/min). Se recomienda la dosis reducida de 3 mg en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina $<$ 30 mL/min) o enfermedad renal en etapa terminal (ERET) que requiera diálisis. Ixazomib no es dializable y, por eso, puede ser administrado con independencia del tiempo de la diálisis.

Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de ixazomib en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

4.5 Farmacocinética.

Absorción: Tras la administración oral, se alcanzaron concentraciones máximas de ixazomib en plasma aproximadamente una hora después de administrar la dosis. La biodisponibilidad promedio absoluta es de 58 %. El AUC de ixazomib aumenta de forma proporcional a la dosis sobre un intervalo de dosis de 0,2-10,6 mg. El AUC de ixazomib descendió en un 28% administrado con una comida con alto contenido en grasas comparada con la administración después del ayuno nocturno.

Distribución: Ixazomib se une en un 99% a proteínas plasmáticas y se distribuye en los glóbulos rojos con un cociente de AUC sangre-plasma de 10. El volumen de distribución en estado estacionario es de 543 litros.

Biotransformación: Tras la administración por vía oral de una dosis radiomarcada, el 70 % del material total relacionado con el medicamento en plasma correspondió a ixazomib. La metabolización por diversas enzimas CYP (3A4 (42,3 %), 1A2 (26,1 %), 2B6 (16,0 %), 2C8 (6,0 %), 2D6 (4,8 %), 2C19 (4,8 %) y 2C9 (< 1 %) y proteínas no CYP es el principal mecanismo de aclaramiento de ixazomib.

Eliminación: Ixazomib presenta un perfil multi-exponencial de disposición. Basado en un análisis de farmacocinética poblacional, el aclaramiento sistémico (CL) fue de aproximadamente 1,86 l/h con variaciones del 44 % entre individuos. La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) de ixazomib fue de 9,5 días. Se observó aproximadamente el doble de acumulación en el AUC con dosis semanales por vía oral en el día 15.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Descripción de la búsqueda bibliográfica: criterios y resultados de la misma:

Se dispone del informe CDER de la FDA⁴¹ (20/11/2015) y del informe EPAR-Public assessment report de la EMA⁴² (07/12/2016).

En fecha 01/11/2016 se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, con filtros de Clinical Queries (broad/therapy) para categoría de ensayos clínicos, utilizando como descriptor ixazomib, obteniéndose 8 resultados, localizando los siguientes artículos: un ensayo clínico fase III (TOURMALINE-MM1), un ensayo clínico fase II, un ensayo clínico fase I/II y 5 ensayos clínicos fase I⁴³⁻⁵⁰.

En el informe CDER se describe el estudio pivotal que evaluó seguridad y eficacia (C16010, TOURMALINE-MM1) y 5 estudios (C16001- C16005) de búsqueda de dosis.

En el EPAR, se recoge que la selección de dosis se basó en los resultados de 2 fases I en monoterapia (C16004 y C16003) y en un fase I/II con Lendex (C16005). El estudio pivotal se recoge como C16010.

Para el análisis de eficacia en este informe sólo se tendrá en cuenta el estudio C16010 (TOURMALINE-MM1)⁴³, dado que es el único fase III que tiene este objetivo.

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Cuadro informativo de definición de las variables usadas en el ensayo clínico:

Tabla nº 1. Variables empleadas en los ensayos clínicos

EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variables principales	Supervivencia libre de progresión (SLP)	Tiempo desde la fecha de randomización hasta la progresión basada en los resultados del laboratorio central y los criterios del IMWG o muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero.	Intermedia
Variables secundarias	Supervivencia global (SG)	Tiempo desde la fecha de randomización hasta la fecha de la muerte.	Final
	Supervivencia global (SG) en pacientes con del (17p)	Tiempo desde la fecha de randomización hasta la fecha de la muerte en pacientes con del (17p).	Final
	Supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con alto riesgo citogenético (t(4;14), t(14;16), +1q, del(13), o del(17p)	Tiempo desde la fecha de randomización hasta la progresión basada en los resultados del laboratorio central y los criterios del IMWG o muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero.	Intermedia
	Supervivencia global (SG) en pacientes con alto riesgo citogenético (t(4;14), t(14;16), +1q, del(13), o del(17p)	Tiempo desde la fecha de randomización hasta la fecha de la muerte en pacientes con alto riesgo citogenético.	Final
	Tasa de respuesta global (ORR)	Proporción de pacientes que alcanzan Respuesta Parcial o mejor de acuerdo con los criterios IMWG	Intermedia
	Duración de la respuesta (DOR)	Medida desde el inicio de la consecución de la respuesta parcial hasta el momento de la progresión de la enfermedad.	Intermedia
	Tiempo hasta la progresión (TTP)	Tiempo transcurrido desde la randomización hasta la primera documentación de progresión de la enfermedad	Intermedia
SEGURIDAD	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variables secundarias	Eventos adversos relacionados con el tratamiento	Según los criterios de Terminología Común de Efectos Adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE versión 4.03 del National Cancer Institute)	Final
	Tasa de respuesta al dolor	Proporción de pacientes en los que disminuye el dolor determinado por la escala BFI-SF y la utilización de analgésicos.	Intermedia
	Calidad de vida	Diferencias desde el nivel basal en el estado global de salud medido por the patient-reported outcome (PRO)instrument European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) and MY-20 module	Final
Variables exploratorias	Tiempo hasta la progresión del dolor y tiempo hasta la respuesta al dolor	Tiempo transcurrido desde la randomización hasta la progresión /respuesta.	
	Desarrollo de nuevos o empeoramiento de eventos seleccionados relacionados con el esqueleto.	Nuevas fracturas desde el inicio del estudio hasta el desarrollo de progresión de la enfermedad.	
	Duración de la respuesta al dolor	Tiempo desde la randomización hasta la primera progresión del dolor documentada	

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

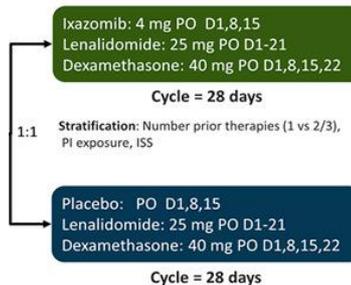
Tabla 1 Referencia: Ensayo TOURMALINE-MM1. Moreau P et al 2016, N Engl J Med 374:1621-34.

Breve descripción del ensayo:

-**Nº de pacientes:** 722 pacientes fueron randomizados; 360 al brazo de ixazomib y 362 al brazo de placebo. Dos pacientes randomizados al brazo de ixazomib nunca recibieron el fármaco experimental, uno retiró el consentimiento informado y otro tuvo un evento adverso pretratamiento (estos 2 pacientes se excluyeron del análisis de seguridad). Dos pacientes del brazo de ixazomib recibieron placebo y se incluyeron en el análisis de seguridad del brazo ixazomib.

-**Diseño:** Ensayo Fase III, doble-ciego, placebo controlado, multicéntrico, randomizado 1:1. Los pacientes fueron estratificados en función de las líneas previas recibidas (1 vs 2-3), exposición previa a inhibidores del proteosoma (expuestos/no expuestos) y estadio ISS (I vs II -III).

-**Tratamiento:** 4mg de ixazomib o placebo los días 1, 8 y 15 cada 28 días. Ambos brazos recibieron lenalidomida 25 mg los días 1-21 y dexametasona oral 40 mg los días 1,8, 15 y 22.



-**Criterios de inclusión:** 1) pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de mieloma múltiple sintomático, con enfermedad medible de acuerdo con las guías IMWG; 2) en recaída y/o refractarios que hayan recibido tratamiento previo con 1-3 líneas previas; 3) elegibles según los siguientes criterios analíticos: a) neutrófilos $\geq 1000/\text{mm}^3$ y plaquetas $\geq 75.000/\text{mm}^3$; b) bilirrubina total $\leq 1,5$ veces LSN; c) GOT y GPT ≤ 3 veces LSN y d) aclaramiento de creatinina $\geq 30\text{ml/min}$; 4) ECOG 0-2; 5) pueden haber recibido trasplante alogénico si no existen evidencias de EICH activa; 6) capaces de recibir 325 mg de aspirina o enoxaparina 40 mg como anticoagulación profiláctica

-**Criterios de exclusión:** 1) refractarios a lenalidomida o un inhibidor del proteosoma en cualquier línea de tratamiento; 2) embarazadas o madres lactantes; 3) toxicidad grado ≥ 1 de un tratamiento anterior, 4) cirugía mayor, radioterapia o infección que requiera tratamiento antibiótico en los 14 días previos a la randomización; 5) afectación del sistema nervioso central, 6) diagnóstico de macroglobulinemia de Waldstrom, POEMS, amiloidosis, leucemia de células plasmáticas, síndrome mielodisplásico o síndrome mieloproliferativo, 7) enfermedad cardiovascular no controlada (hipertensión, arritmias, infarto, fallo cardíaco congestivo); 8) infección activa por VIH, VHB, VHC; 8) tratamiento con inhibidores fuertes del CYP1A2 o inductores fuertes del CYP3 o utilización de Ginkgo biloba o hierba de San Juan en los 14 días previos a la randomización.

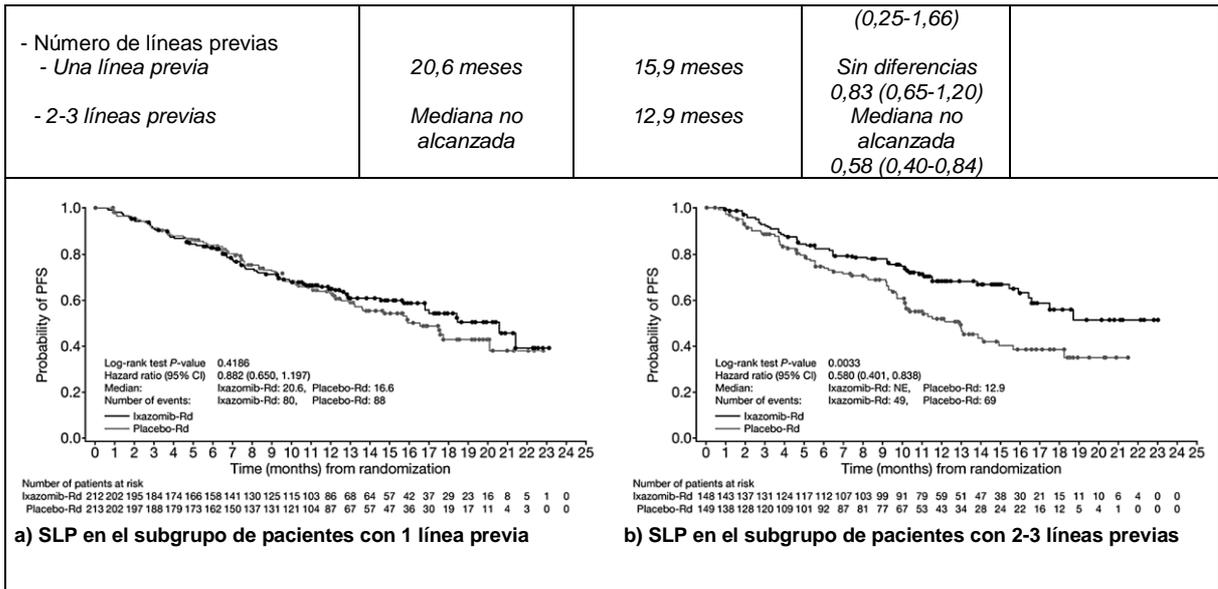
-**Pérdidas:** No hubo pérdidas en el seguimiento.

-**Tipo de análisis:** Análisis por intención de tratar

- **Cálculo de tamaño muestral:** El tamaño muestral fue calculado de forma que el estudio tuviera un poder del 80% para detectar una diferencia del 30% en la SG (HR para ixazomib:0,77) a un nivel alfa de dos colas de 0,05. El estudio fue diseñado para detectar la superioridad de ixazomib sobre placebo con respecto a la SLP (HR:0,74). Se calculó un límite de parada O'Brien-Fleming para la eficacia con el uso de una función de gasto alfa Lan-DeMets, basado en el número de eventos en el momento del corte. Se planeó un análisis intermedio cuando aproximadamente el 36% de los pacientes tenían un evento de progresión o muerte. En total se planearon 3 análisis intermedios y un análisis final.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Ixazomib+LenDex (N=360) Resultado (IC95%)	Placebo+LenDex (N=362) Resultado (IC95%)	Diferencia HR (IC95%)	p
Resultado principal SLP (Mediana)	20,6 meses (17,0- NA)	14,7 meses (12,9-17,6)	5,9 meses 0,74 (0,59-0,94)	0,013
Resultado principal (análisis actualizado a julio 2015) SLP (Mediana)	18,8 meses (16,6-21,98)	15,0 meses (12,6-17,58)	3,8 meses 0,82 (0,67- 1.00)	0,054
Resultados por subgrupos				
-Alto riesgo citogenético (N=137)	21,4 meses	9,7 meses	11,7 meses 0,54 (0,32-0,92)	0,02
- Delección del(17p) (N=69)	21,4 meses	9,7 meses	Sin diferencias 0,60 (0,29-1,24)	
- Translocación t(4;14) sin del (17p) o t(14;16) (N=61)	18,5 meses	12,0 meses	Sin diferencias 0,65	



*Datos del primer análisis (30 de octubre de 2014), la mediana de seguimiento fue de 14,8 meses para ixazomib y 14,6 meses para placebo. Determinado por un Comité Independiente, 129 eventos de progresión o muerte se registraron el brazo de ixazomib y 157 en el brazo de placebo.

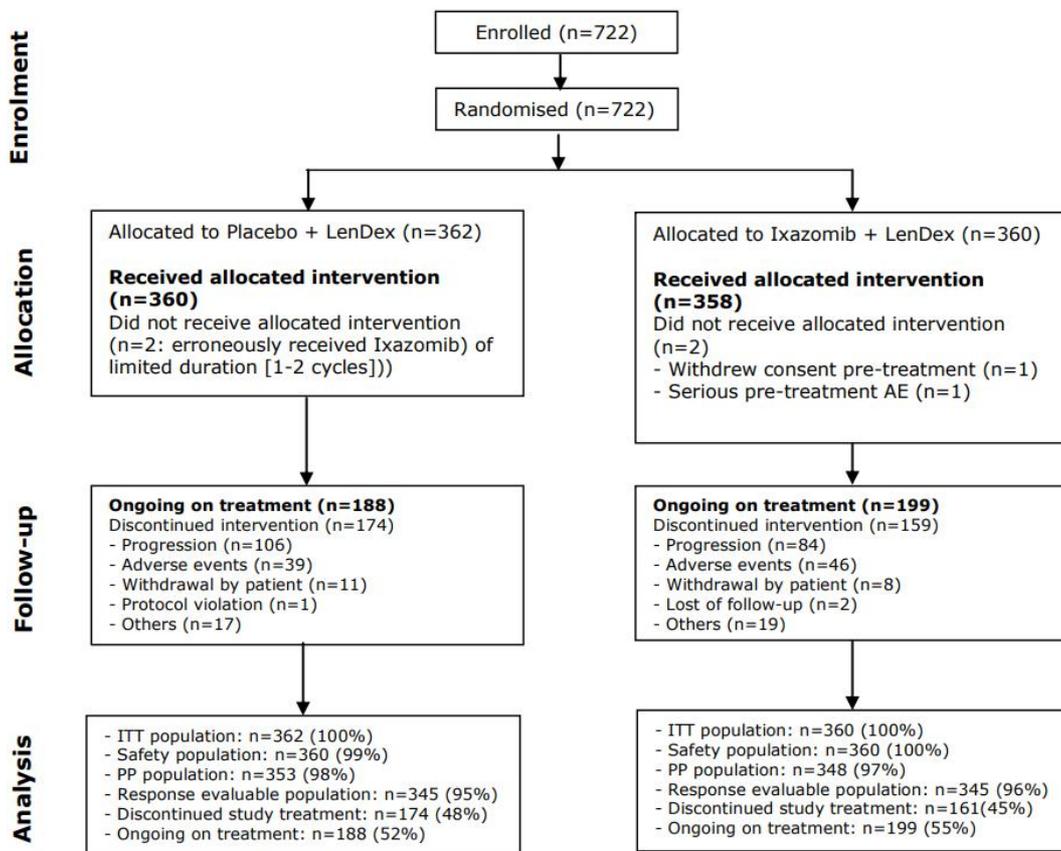


Figura 2. Flujo de pacientes. Extraído del informe EPAR de la EMA.

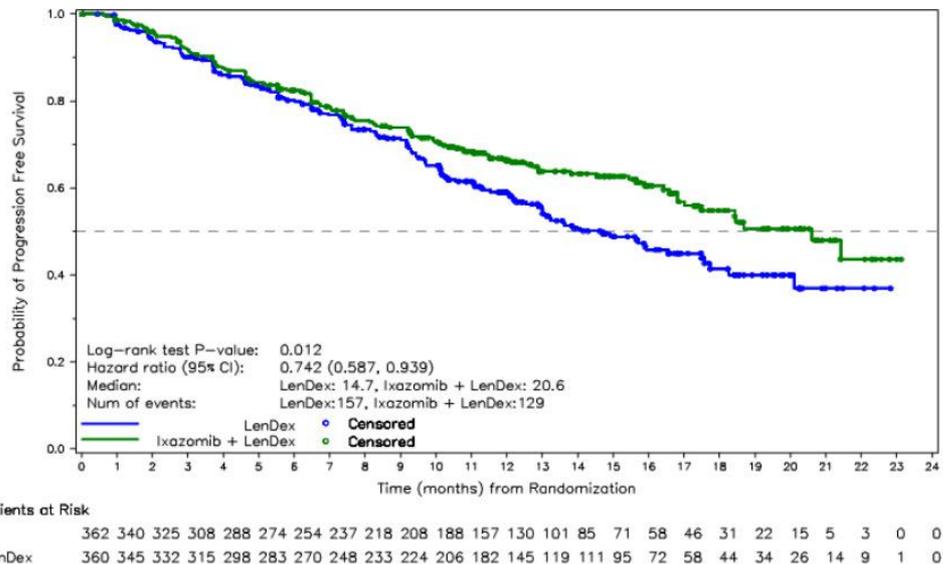


Figura 3. Kaplan-Meier – Supervivencia Libre de Progresión basada en la evaluación ITT por el Comité Independiente (corte 30 Octubre 2014)

En relación a los subgrupos de pacientes que habían sido estratificados:

- *Número de líneas previas (1 vs 2-3)*: la mediana de SLP en los pacientes que habían recibido una sola línea previa fue de 20,6 meses en el brazo de ixazomib y 15,9 meses en el brazo control (HR:0,83; IC95%:0,65-1,20). En pacientes con 2 ó 3 líneas previas, la mediana de SLP no había sido alcanzada y fue de 12,9 meses para el grupo control (HR:0,58; IC95%:0,40-0,84). Estos datos no son consistentes con los encontrados en otros estudios realizados con inhibidores del proteosoma.

- *Exposición previa a inhibidores del proteosoma*: no se encontraron diferencias entre los pacientes expuestos o no a un IP.

- *Estadio ISS (I-II vs III)*: las medianas de SLP fueron mayores tanto en el brazo de ixazomib como en el brazo control para los pacientes con estadios I-II. Sólo el 12,4% de los pacientes tenía un estadio III.

En el análisis de la variable principal de eficacia en el subgrupo de pacientes con alto riesgo citogenético (n=137) se observó una mediana de SLP de 21,4 meses en el brazo de ixazomib y de 9,7 meses en el brazo control (HR:0,54, p>0,05).

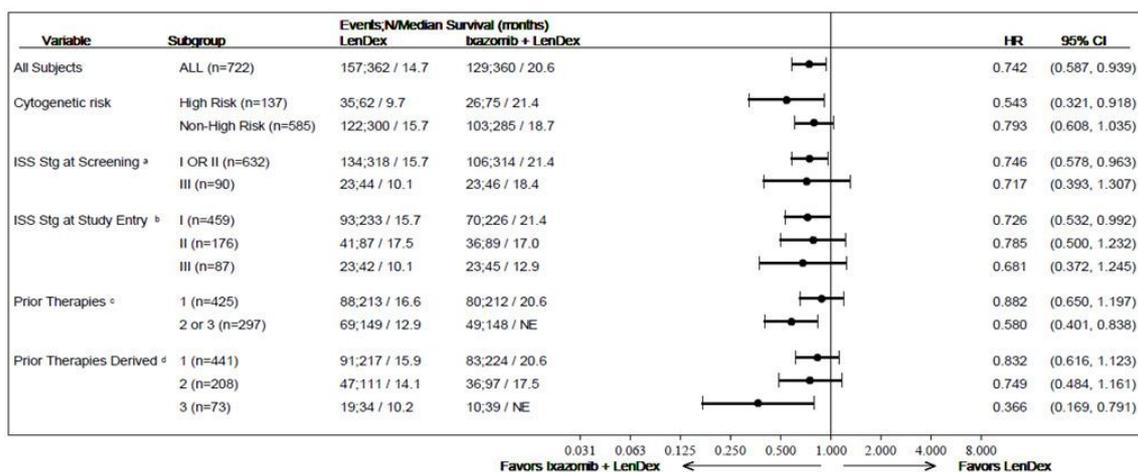


Figura 4. Extraído del EPAR de ixazomib.

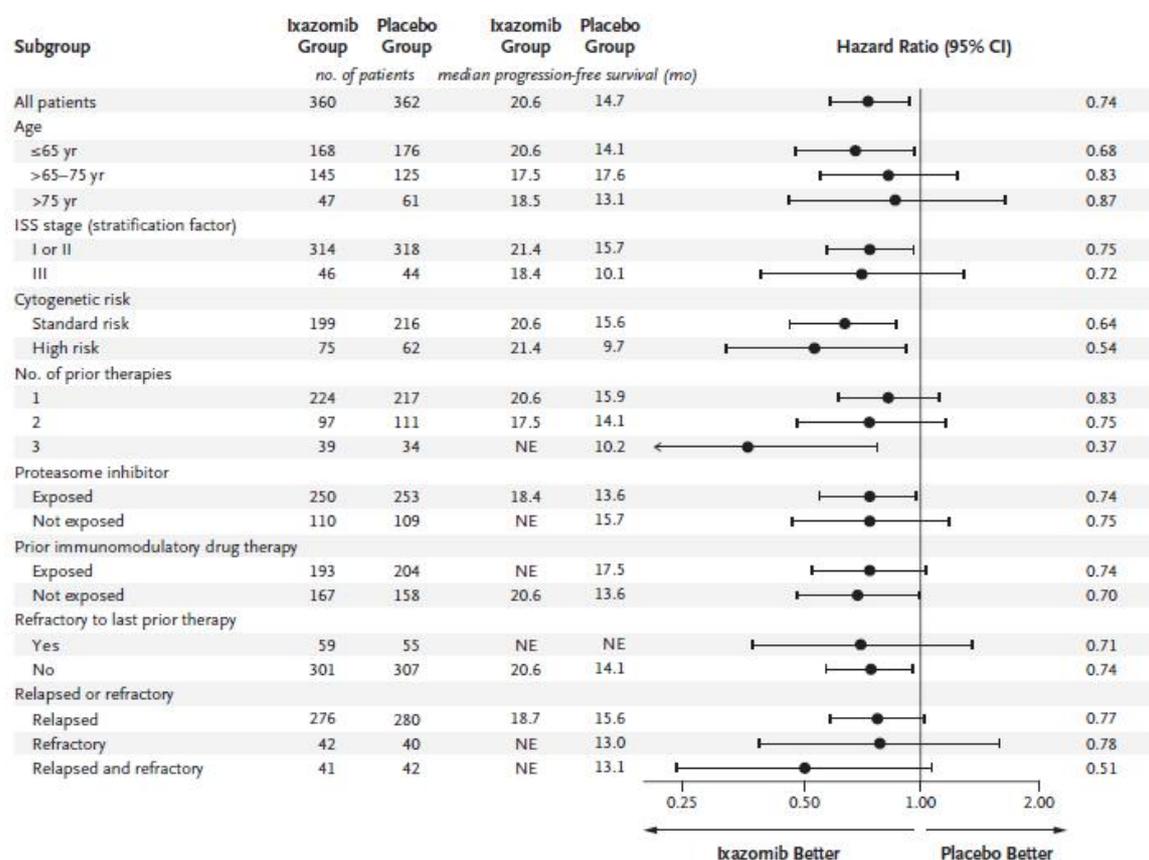


Figura 5. Análisis de supervivencia libre de progresión por subgrupos. Extraído de Moreau P et al 2016, N Engl J Med 374:1621-34.

Como los datos de SLP fueron significativos en el primer análisis (octubre de 2014), se calculó la SG que era un objetivo secundario. La SG fue calculada desde la fecha de randomización hasta la fecha de muerte por cualquier causa. En el momento del análisis, había 107 muertes (51 en el brazo de ixazomib y 56 en el brazo de placebo). La mediana de SG no fue alcanzada en ningún brazo, y no se encontraron diferencias entre ambos grupos de tratamiento (HR 0,90, IC95% 0,62 a 1,32; p=0,586).

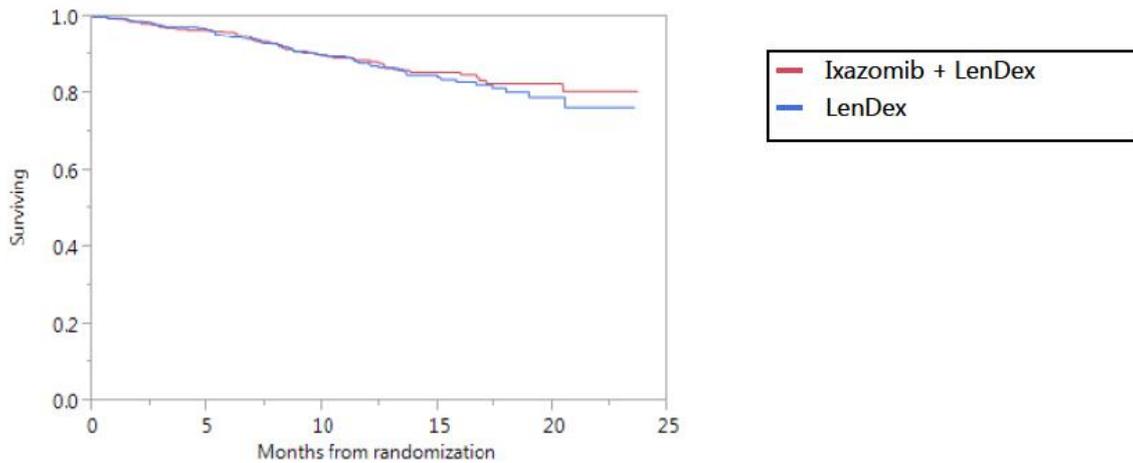


Figura 6. Análisis supervivencia global. Extraído de CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH APPLICATION NUMBER: 208462Orig1s000

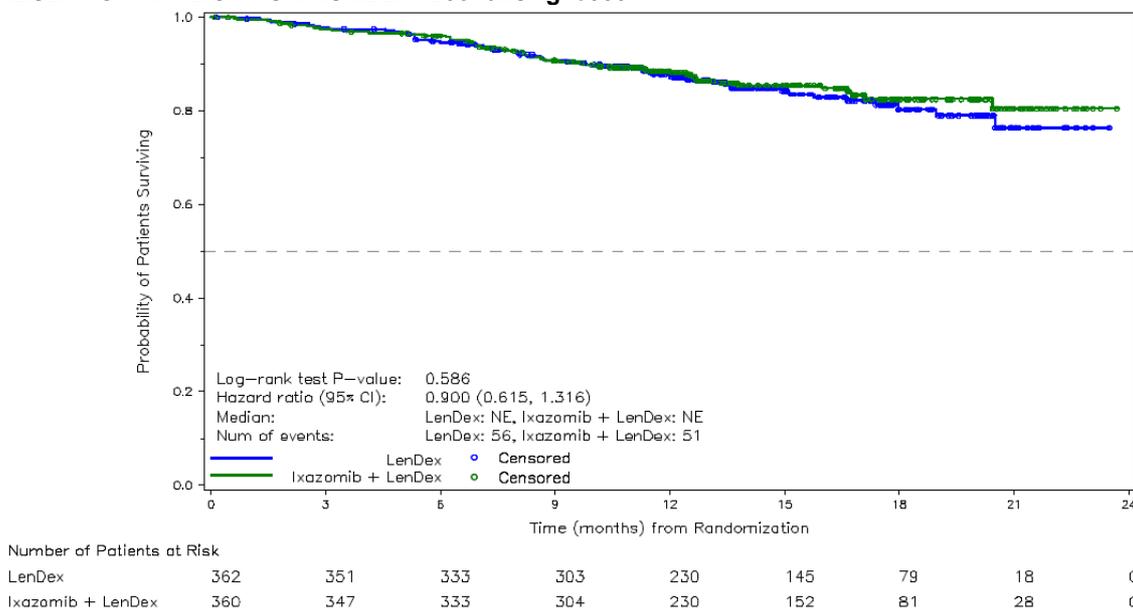


Figura 7. Análisis supervivencia global. Extraído del EPAR de ixazomib (actualización Octubre 2014).

Como el objetivo principal del estudio se cumplió y la SG no era estadísticamente significativa en el primer análisis, se realizó un análisis posterior de la SG con una fecha de corte 12 de julio de 2015; la mediana de seguimiento era de 23 meses. Basado en 171 muertes (81 en el grupo de ixazomib, 90 en el grupo placebo), que representa el 35% del número de preespecificado de muertes necesaria para el análisis final de la SG, la mediana de SG no fue alcanzada en ninguno de los grupos y continúa el seguimiento. El HR fue de 0,87 (IC95% 0,64 a 1,17).

Debido al análisis secuencial de las variables primarias y secundarias, no se realizó un análisis estadístico formal de la SG en pacientes con del (17p) al no existir significación estadística para la supervivencia global (en el momento de los análisis, 9 de 36 pacientes en el grupo de ixazomib y 15 de los 33 pacientes en placebo grupo con del(17p) había muerto).

En el mismo punto de corte, se realizó un análisis no inferencial de la SLP con 372 eventos (177 en el grupo de ixazomib, 195 en el grupo placebo). El HR para la SLP fue de 0,82 (IC del 95%: 0,67-1,0 p=0,0548) para ixazomib versus placebo y la mediana estimada de SLP de 20 meses en el brazo de ixazomib y 15,9 meses en el brazo de placebo.

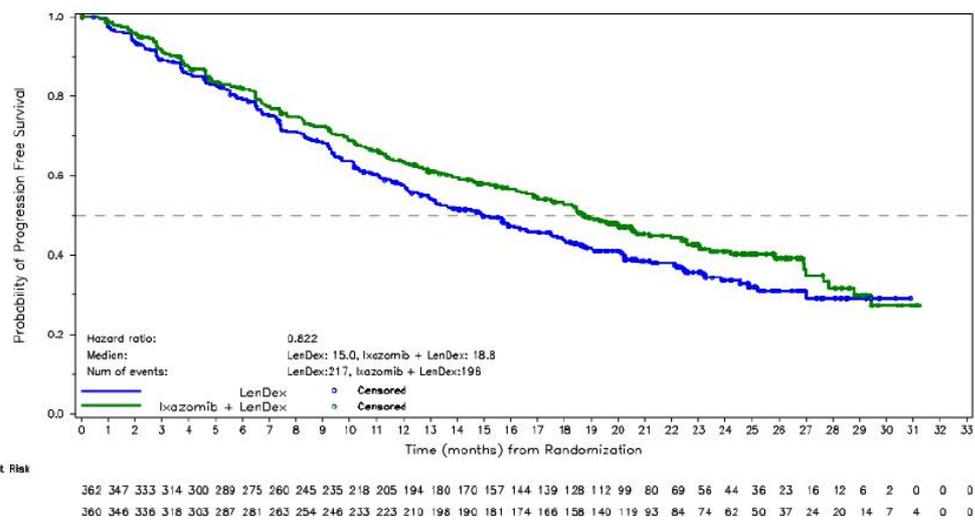


Figura 8. Análisis supervivencia libre de progresión. Evaluación del Comité independiente. Datos de julio 2015. Extraído del EPAR de ixazomib.

Según los datos aportados en el segundo análisis (julio 2015), la calidad de vida medida por las escala EORTC-QLQ-C30 mean global health status score fue similar en ambos brazos. Los resultados del score MY-20 también fueron similares en los dos brazos, incluidos los obtenidos en la subescala que medía los efectos adversos del tratamiento.

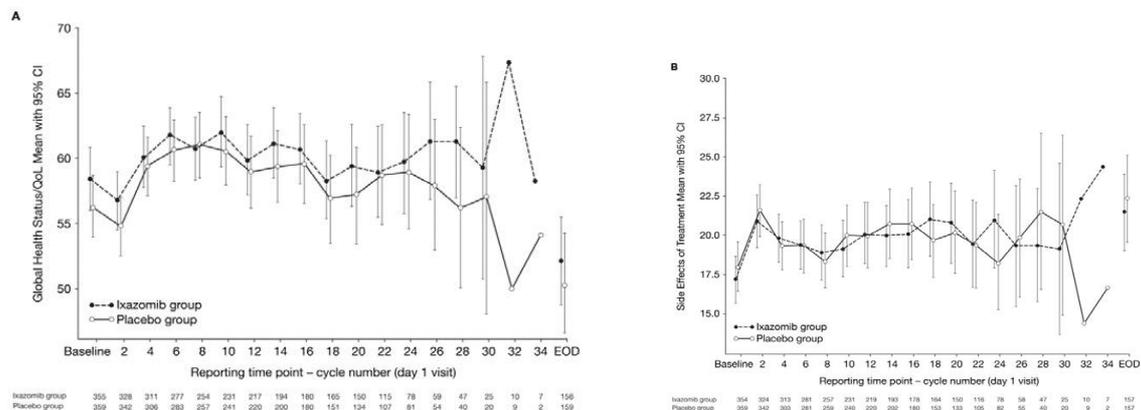


Figura 9. Adaptadas de Supplement to: Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 2016;374:1621-34. DOI: 10.1056/NEJMoa1516282

Se hizo un análisis exploratorio en el subgrupo de pacientes que habían recibido un trasplante previo y si esto se consideró relevante en el contexto del MMRR, cuando el trasplante es todavía una opción de tratamiento. La mitad de los pacientes del estudio habían recibido un trasplante previo, pero los resultados en este subgrupo de pacientes en el corte de octubre de 2014 obtuvieron una mediana de PFS de 20,6 meses en brazo de ixazomib y 18,3 meses en el brazo control (HR:0,988) y proporcionan dudas del beneficio de añadir ixazomib.

En el análisis realizado en julio de 2015 se obtuvo una diferencia de 7,6 meses (HR:0,674; p=0,014) para el brazo de ixazomib en pacientes que no habían recibido previamente un trasplante, apoyado también por los datos de TTP (HR:0,649, p=0.01) y ORR (78% vs 68%). Sin embargo en pacientes que habían recibido un trasplante previo, el beneficio clínico en términos de SLP (19,6 meses vs 18,8 meses; HR:0,977, p=0,869), mediana de TPP (HR:0,951) y ORR (~3%) se reduce significativamente.

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 TOURMALINE-MM01 es un ensayo multicéntrico, controlado con placebo y aleatorizado, doble-dummy. El análisis de la variable de eficacia primaria (supervivencia libre de progresión) fue realizado por intención de tratar. Tal y como se muestra en la tabla inferior adaptada de la Colaboración Cochrane, se trata de un estudio con bajo riesgo de sesgo.

Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane)			
Evaluaciones del riesgo de sesgo			
Ensayo TOURMALINE-MM1. Moreau P et al 2016, N Engl J Med 374:1621-34.			
Ítem	Descripción (cita)	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	Los pacientes fueron asignados al azar a recibir recibir ixazomib o placebo a través de un sistema interactivo de reconocimiento de voz (IVRS). Si fuese necesario romper el ciego se haría a través de este mismo sistema.	Uso de un sistema de voz validado, probablemente realizada.	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	Pacientes serán aleatorizados secuencialmente en cada centro cuando sean elegibles para la randomización. Si un paciente interrumpe el estudio, ese código de aleatorización no se reutilizará, y el paciente no podrá volver a entrar en el estudio.	Mecanismo centralizado de asignación aleatoria. Probablemente realizado	Bajo riesgo
Sesgo de realización			
Cegamiento de los participantes y del personal	Estudio doble ciego con enmascaramiento. Para cada dosis del fármaco hubo un placebo idéntico pareado. Idénticos en tamaño, forma y color.	Probablemente realizado	Bajo riesgo
Sesgo de detección			
Cegamiento de los evaluadores	La respuesta al tratamiento y la progresión de la enfermedad fue evaluada de manera ciega y centralizada por un comité revisor independiente.	Doble ciego. Probablemente realizado	Bajo riesgo
Sesgo de desgaste			
Manejo de los datos de resultado incompletos	Se comunicaron las pérdidas, abandonos y sus causas. Se realizó un seguimiento completo de todos los pacientes.	Análisis por intención de tratar. Probablemente realizado	Bajo riesgo
Sesgo de notificación			
Notificación selectiva de resultados	Se comentan los resultados relevantes. Además aportan apéndice suplementario.	Probablemente realizado	Bajo riesgo

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

El ensayo TOURMALINE-MM01 muestra que ixazomib en combinación con lenalidomida y dexametasona es superior a lenalidomida-dexametasona en cuanto a SLP. En un análisis realizado posteriormente de este ensayo, estos datos no han sido confirmados. No se han encontrado diferencias en SG en ninguno de los análisis realizados, aunque estos datos no están maduros.

El comparador lenalidomida-dexametasona está justificado en este estudio por ser una de las alternativas terapéuticas eficaces empleadas en la práctica clínica habitual. Sin embargo, no es el único comparador disponible ya que también podría haberse utilizado bortezomib o talidomida.

Los pacientes incluidos en el ensayo tenían una edad media de 66 años, el 92% de los pacientes tenía un ECOG de 0-1 y un 88% de los pacientes se encontraba en un estadio ISS I ó II. Las características de estos pacientes son similares a las encontradas en otros estudios intervencionistas, pero son ligeramente diferentes a las halladas en estudios retrospectivos observacionales donde encontramos pacientes de edad más avanzada, y en peor situación clínica de base⁵¹.

Un 18,9% de los pacientes incluidos en el ensayo TOURMALINE-MM01 se consideraron de alto riesgo citogenético. Este porcentaje es similar al de otros ensayos clínicos y al de estudios observacionales prospectivos⁵¹.

Del total de pacientes incluidos, el 61% sólo había recibido una línea de tratamiento, el 29% dos líneas previas y el 10% tres líneas previas. Estos porcentajes son diferentes a los de otros ensayos como los de carfilzomib o elotuzumab en los que los pacientes estaban más tratados cuando fueron incluidos en los estudios⁵¹.

Un 69% había sido expuesto previamente a bortezomib, siendo refractarios al mismo un 8% de los pacientes. El 12% de los pacientes había recibido previamente lenalidomida y el 45% talidomida, se consideraron refractarios al tratamiento con inmunomoduladores un 23% de estos pacientes. Estos porcentajes de exposición reflejan la práctica habitual en nuestro medio⁵¹.

En cuanto a los criterios de selección de pacientes, el ensayo excluye a los pacientes refractarios a bortezomib o lenalidomida en cualquier línea de tratamiento previa, aunque algunos pacientes refractarios a bortezomib se incluyeron en el estudio. Los pacientes con un aclaramiento de creatinina <30ml/min fueron excluidos del estudio, esto podría no reflejar la situación clínica de los pacientes ya que en estudios en los que no se restringió la inclusión de pacientes por sus valores de aclaramiento renal, el porcentaje de pacientes con estas características fue de aproximadamente un 12%⁵¹.

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	Se compara con lenalidomida-dexametasona, una de las alternativas terapéuticas eficaces en la práctica habitual. Si el paciente no hubiera recibido bortezomib en primera línea, este también sería un comparador adecuado.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	NO	La SLP del brazo de ixazomib/lenadex es superior al brazo control en el análisis inicial. Sin embargo, estos datos no se confirman en un análisis posterior, No existen diferencias en SG en el análisis intermedio programado, aunque los datos no están maduros. La EMA concluye en el apartado de conclusiones sobre la eficacia clínica de su EPAR: "la eficacia de ixazomib en combinación con lenalidomida y dexametasona no se considera suficientemente demostrada para respaldar un balance positivo de beneficio/riesgo en la indicación propuesta".
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	La SLP es una variable intermedia. Sin embargo, la variable secundaria, SG, es una variable final relevante, ya que en esta patología el tratamiento es de carácter paliativo. La SLP ya ha sido utilizada para la aprobación de otros inhibidores del proteosoma como bortezomib y carfilzomib.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	Se excluyeron pacientes refractarios (progresión antes de 60 días tras la administración de la última dosis de tratamiento) en cualquier línea de tratamiento a bortezomib o lenalidomida.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	NO	Los criterios de inclusión y exclusión hacen que la población en estudio no se corresponda totalmente con las poblaciones de nuestros hospitales.
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	SI	Niveles medibles de enfermedad sólo por la detección sérica de cadenas ligeras libres. El valor de corte de la presencia de alteraciones citogenéticas fue diferente del utilizado en otros estudios.

C. Relevancia clínica de los resultados

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

En la conclusión sobre la eficacia clínica del informe EPAR de la EMA concluye que “la eficacia de ixazomib en combinación con lenalidomida y dexametasona no se considera suficientemente demostrada para soportar un balance beneficio/riesgo positivo en la indicación propuesta”.

Se han realizados dos análisis que estaban prespecificados en el diseño del ensayo, uno en octubre de 2014 y posteriormente otro en julio de 2015. En el segundo análisis las diferencias encontradas en el primer análisis no se confirman.

Variable principal: Supervivencia libre de progresión (Evaluación por Comité independiente)

Sólo se han utilizado los datos de un EC para demostrar la eficacia. El ensayo TOURMALINE-001 alcanzó en su primer análisis el objetivo principal del estudio que fue el incremento de la SLP, siendo considerado clínicamente relevante en el contexto de la enfermedad y los tratamientos disponibles. La diferencia de medianas fue de 5,9 meses (HR:0,74; IC95% (0,59-0,94) $p=0,012$). Sin embargo, en el análisis realizado posteriormente la diferencia de medianas disminuyó a 4,1 meses no alcanzándose la significación estadística (HR:0,82; IC95% (0,67-1,00) $p=0,054$) y por tanto el nivel de evidencia exigible a un único ensayo pivotal. El empeoramiento de los datos sugiere que aún no están maduros y que podrían posiblemente empeorar con un seguimiento a más largo plazo.

La SLP como variable principal de eficacia, no siendo una variable final como la SG, ha sido ya utilizada con el mismo objetivo para aprobación de otros inhibidores del proteosoma como bortezomib y carfilzomib.

En el contexto del MM se ha analizado si las variables tiempo-dependientes como el TTP o la SLP son buenos predictores de la SG⁵². En una revisión de 153 estudios, se obtuvo un coeficiente de correlación de 0,51 ($p=0,003$) y de 0,75 ($p<0,0001$), para la TTP y la SLP, respectivamente. Los autores estimaron que se obtenía un incremento de 2,5 meses en la mediana de SG por cada mes adicional de cualquiera de las variables tiempo-dependientes. Resultados similares respecto a la SLP y su valor subrogado de la SG se han obtenido en un metaanálisis reciente⁵³.

Variable secundaria: Supervivencia global

No se observaron diferencias significativas entre los dos brazos en ninguno de los análisis realizados, estos datos puede que aún no estén maduros. Hasta el último análisis de los datos, en julio de 2015, el HR para la SG se mantiene en 0,87 (IC95% 0,64 a 1,17), indicando una ausencia de diferencia en el riesgo de muerte tras casi dos años de seguimiento.

Análisis de subgrupos:

Para la evaluación de los análisis por subgrupos, consideramos los siguientes criterios(según el artículo “How to use subgroup analysis: user’s guide to the medical literatura publicado en JAMA 2014): 1) observación de una diferencia en la eficacia de los distintos subgrupos; 2) que sea un análisis preespecificado; 3) que la diferencia tenga plausibilidad biológica y 4) que exista consistencia con otros estudios.

Dado que no existe interacción estadística para ninguno de los factores analizados, no deberían extraerse conclusiones de los análisis de subgrupos elaborados, según lo expuesto anteriormente, y aunque encontremos algunas aparentes diferencias en la variable principal de eficacia en alguno de los subgrupos analizados:

-**Número de tratamientos previos (subgrupo prespecificado):** Se obtiene más beneficio en los pacientes que han recibido 2 ó 3 líneas previas de tratamiento (HR: 0,58; IC95%: 0,40-0,84) que en los pacientes tratados sólo con una línea previa (HR:0,83; IC95%:0,65-1,20) con una p de interacción no significativa. Aunque asumiéramos la plausibilidad biológica para este grupo de pacientes, no existe consistencia con los estudios realizados con otros inhibidores del proteosoma.

-**Exposición previa a otros inhibidores del proteosoma (subgrupo prespecificado):** Los resultados son consistentes y no se observan diferencias entre los grupos, aunque los resultados son mejores para los no expuestos.

-**Estadio de la enfermedad (subgrupo prespecificado):** Los resultados se mantienen en los pacientes con estadios I-II que por otro lado constituían el 87% de los pacientes incluidos. En el estadio III no se obtienen diferencias entre ambos brazos, lo cual es plausible con una enfermedad más avanzada.

-**Pacientes de alto riesgo citogenético (subgrupo prespecificado):** En los pacientes de alto riesgo se obtiene una diferencia de medianas de 11,7 meses (HR: 0,625; IC95%:0,40-0,98 p=0,021), se mantiene por tanto el beneficio en este grupo de pacientes asociados a un peor pronóstico.

Aunque no hay diferencias en la calidad de vida, incluyendo la respuesta al dolor, entre ambos brazos, la adición de ixazomib no se asoció con un empeoramiento de la calidad de vida. Este hecho es importante ya que la tolerancia al tratamiento es uno de los inconvenientes cuando se combinan tres fármacos.

Dado que no existe interacción estadística para ninguno de los factores analizados, no deberían extraerse conclusiones de los análisis de subgrupos elaborados, según lo expuesto anteriormente, y aunque encontremos algunas aparentes diferencias en la variable principal de eficacia en alguno de los subgrupos analizados:

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 se disponen de estudios que valoren si presenta o no alternativas terapéuticas equivalentes.

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

No procede.

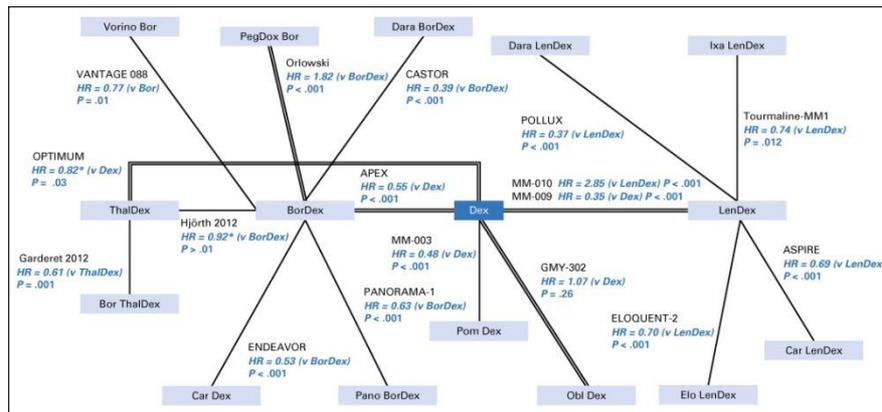
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

A fecha 06/03/2017 se realizó una búsqueda en Pubmed con los filtros "Multiple mieloma AND treatment AND (Meta-analysis AND last 5 years)" encontrándose 113 artículos, de los que se seleccionaron 2 artículos porque hacían referencia al tratamiento en pacientes con MMRR e incluían todas las opciones actualmente disponibles en esta indicación. Estos fueron los siguientes:

1) Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma⁵⁴

En este metaanálisis se hace una revisión de los ensayos clínicos fase III de los principales fármacos utilizados actualmente en los pacientes con MMRR. Utiliza 17 ensayos clínicos randomizados que incluyen 18 opciones de tratamiento. Las evidencias fueron sintetizadas utilizando un metaanálisis convencional en red. La combinación daratumumab-Lendex fue identificada como la mejor opción de tratamiento. Fue considerada la más favorable en términos de SLP (HR:0,13; IC95%:0,09-0,19) y probabilidad de ser la mejor (99% de las simulaciones). Esta combinación de fármacos redujo el riesgo de progresión o muerte un 87% vs dexametasona, un 81% vs bortezomib-dexametasona y un 63% vs lenalidomida-dexametasona. La combinación ixazomib-Lendex ocupó el quinto lugar (HR:0,26; IC95%:0,19-0,35).



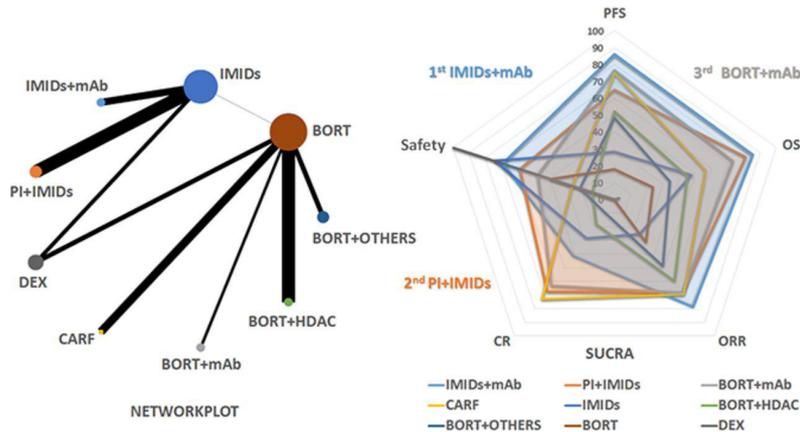
Treatment	% Being Best Treatment	Hazard Ratio v Dexamethasone (95% CrI), PFS	Hazard Ratio v Dexamethasone (95% CrI), PFS
DaraLenDex	99	0.13 (0.09 to 0.19)	0.13 (0.09 to 0.19)
CarLenDex	0	0.24 (0.18 to 0.32)	0.24 (0.18 to 0.32)
EloLenDex	0	0.25 (0.19 to 0.33)	0.25 (0.19 to 0.33)
DaraBorDex	1	0.27 (0.18 to 0.38)	0.27 (0.18 to 0.38)
IxaLenDex	0	0.26 (0.19 to 0.35)	0.26 (0.19 to 0.35)
CarDex	0	0.36 (0.26 to 0.48)	0.36 (0.26 to 0.48)
LenDex	0	0.35 (0.29 to 0.43)	0.35 (0.29 to 0.43)
PegDoxBor	0	0.37 (0.26 to 0.52)	0.37 (0.26 to 0.52)
PanoBorDex	0	0.43 (0.31 to 0.56)	0.43 (0.31 to 0.56)
BorThalDex	0	0.47 (0.33 to 0.65)	0.47 (0.33 to 0.65)
PomDex	0	0.48 (0.39 to 0.6)	0.48 (0.39 to 0.6)
VorinoBor	0	0.52 (0.38 to 0.69)	0.52 (0.38 to 0.69)
BorDex	0	0.67 (0.53 to 0.84)	0.67 (0.53 to 0.84)
ThalDex	0	0.76 (0.64 to 0.9)	0.76 (0.64 to 0.9)
Dex	0	1	1
OblDex	0	1.08 (0.79 to 1.45)	1.08 (0.79 to 1.45)

2) Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients⁵⁵

Este estudio realiza una revisión sistemática para evaluar la eficacia de las combinaciones de fármacos que han sido directamente comparadas con bortezomib o un inmunomodulador, en ensayos clínicos head-to-head, y un metaanálisis en red para determinar la relevancia de cada combinación teniendo en cuenta todas las evidencias directas o indirectas disponibles. Se incluyeron 16 EC en el metaanálisis por pares y 18 en el metaanálisis en red. El análisis por pares mostró que la combinación de tres fármacos (basada en bortezomib o un IMiD) es superior a la

combinación de dos fármacos en cuanto a la SLP y RG. El metanálisis en red mostró que un IMiD asociado a un anticuerpo monoclonal (de forma preferente) o a un IP tiene la mayor probabilidad de ser efectivo con la menor toxicidad. La combinación daratumumab-Lendex se sitúa como la opción preferente en términos de actividad, eficacia y tolerancia de acuerdo a los valores obtenidos en SLP, SG, RG, RC y seguridad. La combinación ixazomib-Lendex se situaría en octava posición de acuerdo a los mismos criterios.

Ranking of regimens for RRMM according to SUCRA values after network meta-analysis



	PFS	OS	ORR	CR	TOX	average	ranking
DAR+IMiDs+DEX	0.894	0.813	0.748	0.583	0.561	0.7198	1
CARF+IMiDs+DEX	0.572	0.662	0.691	0.635	0.607	0.6334	2
DAR+BORT+DEX	0.834	0.537	0.691	0.634	0.381	0.6154	3
BORT+IMiDs+DEX	0.636	0.758	0.58	0.575	0.436	0.597	4
ELO+IMiDs+DEX	0.563	0.681	0.545	0.292	0.678	0.5518	5
CARF+DEX	0.675	0.505	0.602	0.61	0.365	0.5514	6
ELO+BORT+DEX	0.458	0.737	0.449	0.464	0.602	0.542	7
IXA+IMiDs+DEX	0.516		0.46	0.498	0.642	0.529	8
BEV+BORT	0.441	0.711	0.491	0.49	0.449	0.5164	9
PAN+BORT+DEX	0.562	0.431	0.479	0.607	0.289	0.4736	10
VOR+BORT	0.417	0.443	0.584	0.548	0.314	0.4612	11
PLD+BORT	0.597	0.342	0.439	0.58	0.299	0.4514	12
IMiDs+/-DEX	0.284	0.443	0.317	0.359	0.666	0.4138	13
SILT+BORT	0.344	0.092	0.489	0.568	0.337	0.366	14
BORT+/-DEX	0.201	0.264	0.37	0.461	0.441	0.3474	15
DEX	0.006	0.081	0.066	0.096	0.933	0.2364	16

Worse Better

Ambos meta-análisis presentan limitaciones en cuanto a su validez y aplicabilidad, dado que no se valoró de forma adecuada la homogeneidad (es decir, similitud en el diseño de los estudios y características basales de los pacientes = ausencia de heterogeneidad), y la transitividad (misma distribución de variables confusoras entre las diferentes ramas de la red) entre los diferentes estudios incorporados al Network-metaanálisis.

5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

1) En el metaanálisis "Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma", de van Beurden-Tan et al, ya comentado en el apartado 5.3.a, se realizan comparaciones indirectas ajustadas utilizando el

WINBUGS code (Dial et al). Para realizar este análisis los autores asumieron 4 premisas que permitieron conectar todas las opciones de tratamiento en una sola red de evidencia: 1) la eficacia relativa de bortezomib vs dexametasona es similar a la de BorDex vs Dex; 2) no se consideraron las diferencias en esquemas de dosificación o forma de administración; 3) se utilizó el TTP como aproximación a la SLP en el caso de que el hazard ratio con IC95% no estuviese disponible y 4) se utilizó el método más común de metaanálisis en red y se asumieron hazards proporcionales. Se validó el análisis comparando los HR obtenidos con los procedentes de los EC. El análisis se centró principalmente en la SLP porque en la mayor parte de los EC los datos de SG no estaban aún maduros. También como en cualquier MA la duración del seguimiento difería en los distintos estudios.

2) En el artículo “Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients” se exponen dos métodos diferentes de comparaciones ajustadas:

- Metaanálisis por pares: se comparó el tratamiento experimental vs convencional basado en bortezomib o el tratamiento experimental vs convencional basado en IMiD. Se midió la heterogeneidad de los estudios con Cochran’s Q test y estadístico I² y se utilizaron modelos de efectos fijos y aleatorios. Los datos fueron analizados de acuerdo al DerSimonian and Lair test. Para el análisis estadístico se utilizó el software STATA versión 14.1.

- Metaanálisis en red: para su realización se utilizó un método bayesiano y otro frecuentista, el primero realizado con el software STATA y el segundo con el software R. Se utilizó un modelo de Markov con una simulación de Monte Carlo. Para establecer una jerarquía entre las distintas opciones de tratamiento se utilizó el método SUCRA (Surface Under the Cumulative Ranking Curve).

Las limitaciones que establecen los autores del artículo son las siguientes: 1) los datos fueron obtenidos de la revisión de artículos publicados, no de las historias clínicas de los pacientes; 2) puede existir un sesgo potencial por la heterogeneidad de los fármacos y las poblaciones incluidas en el análisis; deberían compararse estudios con pacientes con características similares (número de líneas previas, proporción de pacientes refractarios a IMiD o IP, edad, factores de riesgo) y tratados con el mismo esquema en la misma línea de tratamiento, lo cual no puede ser hecho con la evidencia actual y 3) el estudio es intrínsecamente de naturaleza heurística (práctica) y debe ser considerado como una foto instantánea de la evidencia actual, teniendo en cuenta que muchas de estas combinaciones de fármacos son candidatas a situarse en primera línea de tratamiento.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

Guías NCCN⁶⁸

En su actualización de noviembre 2017, versión 3.2018, se incluye ixazomib/lenalidomida/dexametasona para pacientes con MMRR entre los regimenes de elección con categoría 1 junto a otros esquemas de tratamiento: carfilzomib/dexametasona, carfilzomib/lenalidomida/dexametasona, daratumumab/bortezomib/dexametasona, daratumumab/lenalidomida/dexametasona, elotuzumab/lenalidomida/dexametasona.

Therapy for Previously Treated Multiple Myeloma (assess for response after each cycle)	
Preferred Regimens	
<ul style="list-style-type: none"> • Repeat primary induction therapy (if relapse at >6 mo) • Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone • Carfilzomib (twice weekly)⁹/dexamethasone (category 1)⁹ • Carfilzomib⁸/lenalidomide/dexamethasone (category 1)¹³ 	<ul style="list-style-type: none"> • Daratumumab¹⁴/bortezomib/dexamethasone (category 1) • Daratumumab¹⁴/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Elotuzumab¹⁸/lenalidomide/dexamethasone (category 1)¹³ • Ixazomib¹⁷/lenalidomide/dexamethasone (category 1)¹³
Other Recommended Regimens	
<ul style="list-style-type: none"> • Bendamustine/bortezomib/dexamethasone • Bendamustine/lenalidomide/dexamethasone • Bortezomib/liposomal doxorubicin/dexamethasone (category 1) • Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone • Carfilzomib⁸/cyclophosphamide/dexamethasone • Carfilzomib (weekly)⁹/dexamethasone⁹ • Cyclophosphamide/lenalidomide/dexamethasone • Bortezomib/dexamethasone (category 1)⁹ • Daratumumab^{14,16} • Daratumumab¹⁴/pomalidomide²⁰/dexamethasone • Elotuzumab/bortezomib/dexamethasone • Ixazomib¹⁷/dexamethasone⁹ 	<ul style="list-style-type: none"> • Ixazomib/pomalidomide²⁰/dexamethasone • Lenalidomide/dexamethasone¹⁸ (category 1)⁹ • Panobinostat¹⁹/bortezomib/dexamethasone (category 1) • Panobinostat¹⁹/carfilzomib^{8,9} • Panobinostat¹⁹/lenalidomide/dexamethasone • Pomalidomide²⁰/cyclophosphamide/dexamethasone • Pomalidomide²⁰/dexamethasone¹⁸ (category 1)⁹ • Pomalidomide²⁰/bortezomib/dexamethasone • Pomalidomide²⁰/carfilzomib⁸/dexamethasone
Useful in Certain Circumstances	
<ul style="list-style-type: none"> • Bendamustine • Dexamethasone/cyclophosphamide/etoposide/cisplatin (DCEP)²¹ 	<ul style="list-style-type: none"> • Dexamethasone/thalidomide/cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide (DT-PACE)²¹ ± bortezomib (VTD-PACE)²¹ • High-dose cyclophosphamide

Respecto a ixazomib hace referencia a que los ensayos clínicos incluyeron pacientes que nunca habían recibido lenalidomida o que no eran refractarios a dicho fármaco. Es recomendado en pacientes que hayan recibido al menos una línea de tratamiento previa.

Es clasificado como:

- Muy efectivo (puntuación 4)
- Poco tóxico (puntuación 3)
- Evidencia de buena calidad media (puntuación 4)
- La evidencia es principalmente consistente (puntuación 4)
- Caro (puntuación 2)

UpToDate²⁵

Entre las recomendaciones de tratamiento en pacientes con MMRR se incluyen el TPH, la utilización de fármacos o combinaciones no utilizadas previamente, el retratamiento con fármacos previos o la participación en un ensayo clínico.

- En aquellos pacientes candidatos a TPH que no lo recibieron como tratamiento inicial, se recomienda tratamiento de quimioterapia a altas dosis de seguida de TPH autólogo. (grado 1B).
- En aquellos pacientes que recibieron un TPH autólogo con un beneficio duradero, se debe considerar repetir el TPH autólogo.
- Los pacientes que recaen más de un año después de recibir un esquema quimioterápico pueden ser candidatos a repetir el esquema utilizado previamente (retratamiento).
- Si la recaída es en menos de un año o si se produce una recaída/resistencia durante el tratamiento, se sugiere cambiar de tratamiento (grado 2C).
- Las principales opciones de tratamiento en MMRR son: inhibidores del proteosoma (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida), anticuerpos monoclonales (daratumumab, elotuzumab), alquilantes, antraciclinas, panobinostat y corticoides, administrados en monoterapia o más comúnmente como parte de combinaciones de 2 ó 3 fármacos.
- La secuencia específica en la que estas combinaciones son utilizadas en el MMRR, depende de la disponibilidad, el tipo de respuesta con el tratamiento previo y el perfil de toxicidad. En general estos regímenes se irán utilizando secuencialmente ya que el paciente que progresa puede responder a una nueva combinación.

Si daratumumab está disponible, se recomienda utilizar una combinación basada en este fármaco como tratamiento de elección en la primera recaída. La utilización de la combinación con lenalidomida (DRd) o bortezomib (DVd) depende del contexto en el que se produzca la recaída:

- ✓ DRd: para pacientes que no son refractarios a lenalidomida en el momento de la recaída. Esta situación incluiría pacientes que recayeron no estando en tratamiento con la misma y

estos que recayeron cuando estaban con dosis bajas de lenalidomida o bortezomib como tratamiento de mantenimiento.

- ✓ DVd: para pacientes que son refractarios a lenalidomida en el momento de la recaída. Una alternativa aceptable en este contexto sería el esquema de daratumumab/pomalidomida/dexametasona.

International Myeloma Working Group (Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of IMWG 2016)²¹

1) Primera recaída

- Debe ofrecerse al paciente la participación en un ensayo clínico si un estudio apropiado está disponible.
- En pacientes que obtengan una respuesta de buena calidad, prolongada y con mínima toxicidad, debe ser considerado el **retratamiento** si se ha obtenido al menos un intervalo libre de enfermedad de **6-9 meses**. La alternativa es cambiar a una clase diferente de fármacos y reservar el esquema inicial para una segunda recaída.
- Se recomienda un TPH en pacientes candidatos si no lo han recibido previamente o si la respuesta al mismo ha sido duradera.
- Los pacientes que presenten una respuesta subóptima o toxicidad significativa con el tratamiento previo, deben recibir una combinación que en la que esté incluido al menos un fármaco no usado previamente.
- No hay una preferencia específica entre las combinaciones que incluyan bortezomib, lenalidomida o ambos fármacos, la elección del tratamiento estará basada en la respuesta y la tolerancia al tratamiento previo, estado del paciente, comorbilidades y disponibilidad de los fármacos.
- Los pacientes con enfermedad de peor pronóstico deben recibir en la recaída combinaciones de 3 ó 4 fármacos, mientras que los que presenten una enfermedad más indolente pueden recibir combinaciones de 1 ó 2 fármacos, teniendo en cuenta que se necesitan validar estas recomendaciones en ensayo clínico.
- Los pacientes con enfermedad de mal pronóstico deben ser tratados hasta progresión teniendo en cuenta el alto riesgo de recaída en ausencia de un tratamiento activo. En pacientes con enfermedad indolente pueden ser considerados intervalos libres de tratamiento basados en el criterio clínico y las preferencias del paciente.
- Carfilzomib y pomalidomida para los pacientes refractarios y/o intolerantes a bortezomib y lenalidomida.
- El trasplante alogénico sea considerado en pacientes elegibles con mal pronóstico y preferiblemente en el contexto de un ensayo clínico.

2) Segunda recaída y posteriores

- Debe ofrecerse al paciente la participación en un ensayo clínico si existe alguno disponible en su situación clínica.
- En segundas recaídas o posteriores debe utilizarse un tratamiento de rescate que incluya al menos un fármaco del que no exista evidencia previa de resistencia o intolerancia.
- Pacientes con enfermedad agresiva se debe considerar en la recaída una combinación de 3 ó 4 fármacos, mientras que en aquellos con enfermedad indolente se considerarán 1 ó 2

fármacos, en este contexto también se podrían utilizar combinaciones añadiendo fármacos citotóxicos a un inhibidor del proteosoma o un inmunomodulador.

- Los pacientes deben recibir tratamiento hasta progresión o no tolerancia, cuando esto ocurra se elegirá un tratamiento alternativo.

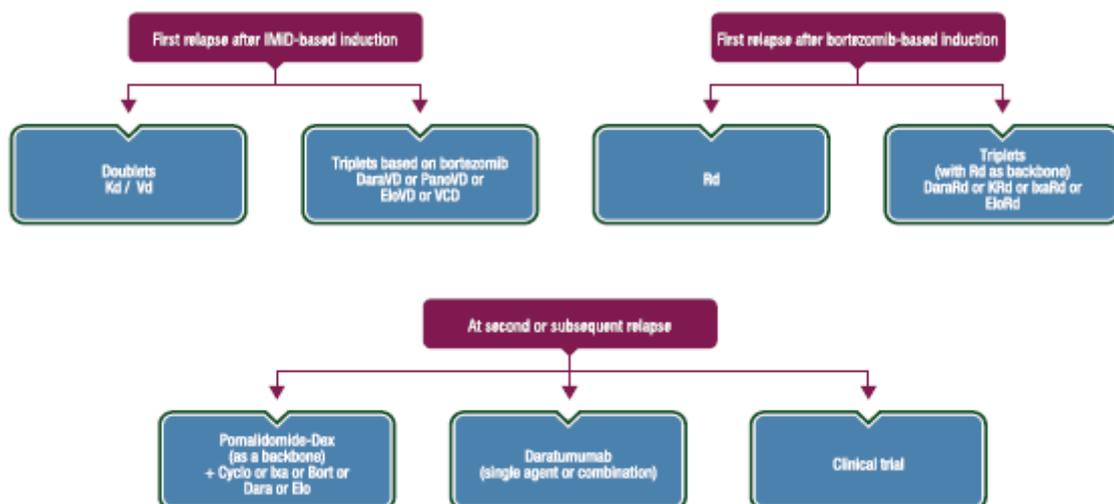
3) En recaída y refractario a lenalidomida y bortezomib

- Un esquema de tratamiento con carfilzomib o pomalidomida para los pacientes refractarios a bortezomib y lenalidomida.
- Carfilzomib debe ser utilizado preferentemente con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona de acuerdo a los resultados del estudio ASPIRE. De igual forma, pomalidomida debe usarse con dosis bajas de dexametasona y puede ser combinado con otros fármacos, incluido bortezomib. No hay recomendaciones específicas para estos regímenes en este contexto. La decisión debe basarse en criterios de respuesta y tolerancia al régimen previo, situación clínica de la enfermedad y disponibilidad
- Panobinostat en combinación con bortezomib y dexametasona puede ser considerado en pacientes con MMRR a lenalidomida y bortezomib o combinaciones similares.

ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (abril 2017)⁵⁹.

De acuerdo a la guía europea, en caso de recaída o refractariedad, la elección de tratamiento dependerá de múltiples factores como la edad, ECOG, comorbilidades, el tipo, eficacia y tolerancia al tratamiento previo, el número de líneas previas de tratamientos, las opciones de tratamiento disponibles y el tiempo transcurrido desde el último tratamiento.

Las opciones de tratamiento recomendadas son las siguientes:

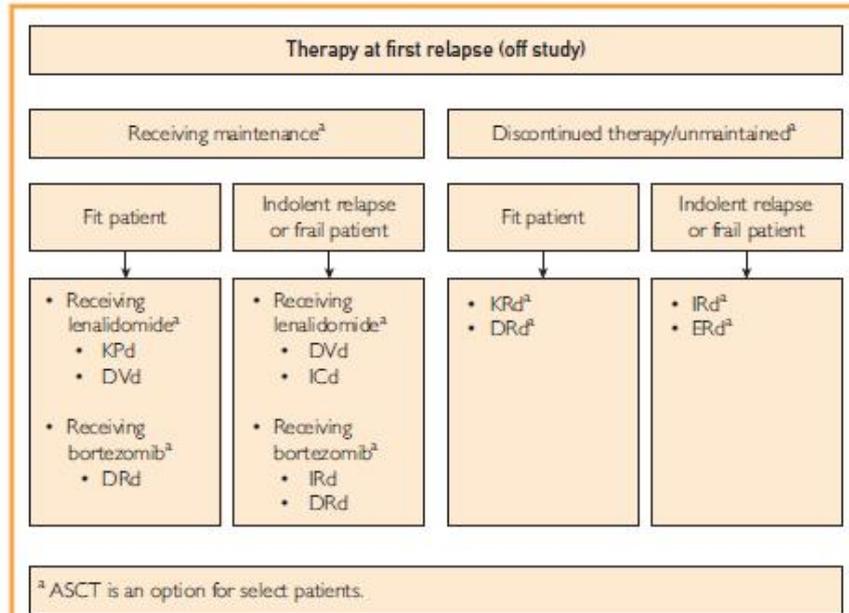


En pacientes jóvenes, debe ser considerado un segundo trasplante autólogo, si tuvo una buena respuesta al mismo y una SLP mayor de 24 meses. El trasplante alogénico puede ser considerado en pacientes con MMRR.

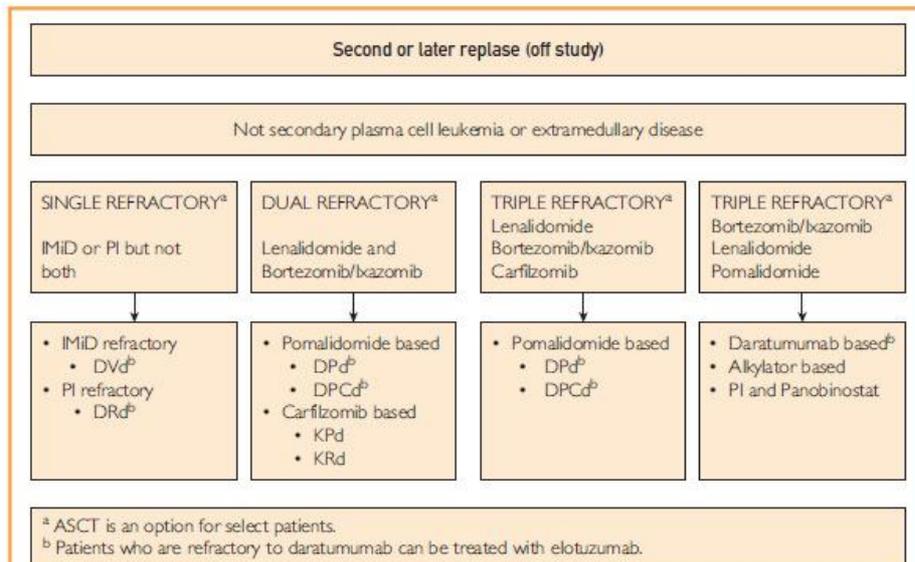
Cuando sea posible debe ofrecerse la posibilidad de acceder a un EC.

Treatment of Relapsed Myeloma Mayo Consensus (mayo 2017)⁶⁰

1) Recomendaciones en la primera recaída



2) Recomendaciones en segundas recaídas y posteriores



5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

- NICE:

En el informe final publicado el 7 de febrero de 2018, el NICE recomienda:

Ixazomib, con lenalidomida y dexametasona, se recomienda para su uso como una opción en pacientes con mieloma múltiple sólo si:

- Han recibido 2 ó 3 líneas terapéuticas previamente.
- Se siguen las condiciones del acuerdo de acceso.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta505/chapter/1-Recommendations>

- Canadian Agency for Drug and Technologies in Health pan-Canadian Oncology Drug Review:

Esta agencia evaluadora en un informe del 29 junio de 2017 no recomienda la financiación en la indicación solicitada (utilización en pacientes adultos que hayan recibido al menos un tratamiento previo y tengan alto riesgo citogenético o pacientes hayan recibido al menos 2 terapias previas) porque no considera que exista un beneficio clínico neto en este grupo de pacientes.

<https://www.cadth.ca/ninlaro-multiple-myeloma-details>

5.4.3 Opiniones de expertos

No se han consultado.

5.4.4 Otras fuentes.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

Para la evaluación de la seguridad de ixazomib se recurrió a la ficha técnica, el ensayo clínico pivotal (porque es en el que los pacientes han sido tratados a la dosis y duración aprobadas y han tenido un correcto seguimiento para evaluación de la seguridad), informe EPAR e informe CEDER.

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

Los efectos adversos fueron evaluados en los 2 análisis realizados. El perfil de seguridad obtenido con un mayor tiempo de exposición fue consistente con el de menor tiempo. En el realizado a los 23 meses, la población para el análisis de seguridad incluyó 361 pacientes en el brazo de ixazomib y 359 en el brazo de placebo. Los pacientes en el brazo de ixazomib recibieron una mediana de 17 ciclos (rango:1-34) y en el brazo de placebo de 15 ciclos(rango:1-34).

El tratamiento fue interrumpido en un 62% de pacientes en el brazo de ixazomib y en un 63% en el brazo de placebo. Las principales causas de interrupción del tratamiento fueron la progresión de la enfermedad (34% y 40% para ixazomib y placebo, respectivamente) y los efectos adversos (17% y 14% para ixazomib y placebo, respectivamente).

Table S3. Reasons for treatment discontinuation (median follow-up of ~23 months)

Reason for treatment discontinuation	Ixazomib group (N=360)*	Placebo group (N=362)
Any — no. (%)	222 (62)	229 (63)
Progressive disease — no. (%)	124 (34)	146 (40)
Adverse event — no. (%)	60 (17)	50 (14)
Common adverse events resulting in treatment discontinuation — no. (%)†		
Diarrhea	6 (2)	1 (<1)
Peripheral neuropathy NEC	7 (2)	2 (<1)
Fatigue	4 (1)	2 (<1)
Thrombocytopenia	4 (1)	4 (1)
Cardiac failure	1 (<1)	3 (<1)
Neutropenia	3 (<1)	3 (<1)
Decreased platelet count	1 (<1)	3 (<1)
Withdrawal by patient — no. (%)	7 (2)	11 (3)
Protocol violation — no. (%)	0	1 (<1)
Lost to follow-up — no. (%)	1 (<1)	0
Other — no. (%)	30 (9)	21 (6)

*Two patients did not receive the allocated intervention (see Figure S1).

†Reported for at least 3 patients.

NEC, not elsewhere classified.

La mediana de intensidad de dosis para lenalidomida y dexametasona fue similar en los dos grupos, la mediana de intensidad relativa fue del 97,4% con ixazomib y del 98,8% con placebo.

Table S4. Relative dose intensity of study drugs (median follow-up of ~23 months)

Median relative dose intensity	Ixazomib group (N=361)	Placebo group (N=359)
Ixazomib — %	97.4	Not applicable
Placebo — %	Not applicable	98.8
Lenalidomide — %	93.8	96.6
Dexamethasone — %	92.2	94.9

Relative dose intensity determined as the percentage of the total amount of dose taken divided by the total amount of planned dose over treated cycles

Los efectos adversos no hematológicos más comunes fueron en orden decreciente y forma comparativa con ixazomib y placebo: diarrea (45% vs 39%), rash (36% vs 23%), constipación (35% vs 26%), fatiga (29% vs 28%), náuseas (29% vs 22%), edema periférico (28% vs 20%), neuropatía periférica (27% vs 22%), lumbalgia (24% vs 17%), vómitos (23% vs 12%), infecciones del tracto respiratorio superior (23% vs 19%), nasofaringitis (22% vs 20%), insomnio (20% vs 27%) y espasmos musculares (18% vs 26%). En cuanto a los hematológicos: neutropenia (29% vs 26%), anemia (29% vs 27%) y trombocitopenia (24% vs 11%).

Otros efectos adversos de interés fueron: arritmias (16% vs 15%), tromboembolismo (8% vs 11%), insuficiencia hepática (7% vs 6%), hipertensión (6% vs 5%) e hipotensión (6% vs 6%).

A los 23 meses no hubo diferencias en la tasa de nuevas neoplasias, con un 5% en el grupo de ixazomib y un 4% en el grupo de placebo.

Los efectos adversos de cualquier grado en los que hubo una diferencia entre los dos brazos $\geq 5\%$ fueron: diarrea, estreñimiento, náuseas, edema periférico, vómitos, trombocitopenia y rash maculopapular (más frecuentes en el brazo de ixazomib), así como insomnio, espasmos musculares y pirexia (más frecuentes en el brazo de placebo).

El 20% de los pacientes en el brazo de ixazomib tuvo una reducción de dosis, pero sólo el 3% tuvo dos reducciones de dosis. Las causas de reducción de dosis fueron: trombocitopenia, neuropatía periférica, rash y neutropenia. La reducción de la dosis de lenalidomida fue más frecuente en el

brazo de ixazomib (38% vs 28%) que en el de placebo debido a la trombocitopenia, diarrea, insuficiencia renal, rash y neutropenia. Una frecuencia similar de reducción de la dosis de dexametasona se observó en los dos brazos (31% vs 27%), principalmente debido al insomnio, alteraciones del estado de ánimo, edema periférico y diarrea.

Algunos efectos adversos destacables fueron:

1) Trombocitopenia

Es un efecto adverso común para ixazomib y lenalidomida/dexametasona. El nadir suele ocurrir entre los días 14-21 en ciclos de cada 28 días y suele recuperarse al inicio de tratamiento. Trombocitopenia grado 3 y 4 ocurrió con más frecuencia en el brazo de ixazomib (12% y 7%) que en el de placebo (5% vs 4%). El 3% de los pacientes con ixazomib y el 1% de placebo tuvieron $\leq 10.000/\text{mm}^3$ y menos del 1% en ambos grupos tuvieron $\leq 5.000/\text{mm}^3$. La tasa de transfusión de plaquetas fue similar en ambos grupos (8% vs 6%), así como la tasa de efectos adversos serios por trombocitopenia (2% en cada grupo) y discontinuaciones por esta causa (<1% y 2% en cada brazo).

2) Gastrointestinales

Principalmente diarrea, estreñimiento, náuseas y vómitos. Fueron más frecuentes en el brazo de ixazomib que en el de placebo. Se observaron principalmente en los tres primeros meses y fueron manejables con tratamiento de soporte. El 22% en el grupo de ixazomib y el 19% en el de placebo recibió anti-diarréicos y el 21% y 13% recibieron antieméticos. Los efectos adversos grado 3 y 4 requirieron ajuste de dosis. La diarrea produjo discontinuación de 1 ó más fármacos en 1% de los pacientes con ixazomib y en <1% de los pacientes con placebo.

3) Rash

El rash fue de tipo máculo-papular y macular. La incidencia de rash fue mayor en el grupo de ixazomib, aunque las reacciones fueron principalmente grado 1-2. Se presentaron principalmente en los 3 primeros meses y fueron con frecuencia autolimitantes. El 21% del grupo de ixazomib y el 12% del grupo de placebo se resolvieron sin intervención. El manejo del rash incluyó el uso de antihistamínicos (cetirizina) o corticoides tópicos y ajuste de dosis si las reacciones fueron grado ≥ 2 .

4) Neuropatía periférica

Neuropatía grado 3 se observó en un 2% de los pacientes de ambos brazos. No se observaron reacciones grado 4. El tipo más frecuente fue la neuropatía periférica sensorial (19% y 14% con ixazomib y placebo, respectivamente). La neuropatía motora fue poco común (1% en ambos brazos). Los pacientes deben ser monitorizados, si aparecen nuevos síntomas o empeoran los síntomas existentes de la neuropatía; pueden ser necesarias modificaciones de la dosis.

En la siguiente tabla se recogen los efectos adversos de grado 3-4.

Referencia: Moreau P et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Eng J Med 2016; 374 (17):1621-34.					
Nº pacientes: 720 (361 grupo activo (ixazomib/lenalidomida/dexametasona), 359 grupo control (lenalidomida/dexametasona))					
Diseño: Fase III, aleatorizado, doble-cego, multicéntrico					
Resultados de seguridad					
Eventos hematológicos grado 3-4 más comunes	Ixazomib/lenalex N=361	Placebo/lenalex N=359	RAR* (IC 95%)	P	NNH o NND* (IC 95%)
Anemia	9% (34)	13% (48)	3,95 (-0,68% a 8,59%)		-
Neutropenia	20% (74)	20% (71)	1,24% (-4,91% a 7,39%)		-

Trombocitopenia	15% (55)	6% (22)	-10,20% (-15,21% a - 5,19%)	p<0,05	NNH 10 (7 a 19)
Eventos no hematológicos grado 3-4 más comunes	Ixazomib/ lenalex N=361	Placebo/ lenalex N=359	RAR* (IC 95%)	P	NNH o NND* (IC 95%)
Diarrea	6% (23)	3% (9)	-3,86% (-6,86% a -0,87%)	p<0,05	NNH 26 (15 a 115)
Rash	5%(18)	2%(6)	-3,31% (-5,92% a -0,71%)	p<0,05	NNH 30 (17 a 141)
Estreñimiento	<1% (1)	<1% (1)	0 % (-0,77% a 0,77%)		-
Fatiga	4% (13)	3% (10)	-0,82% (-3,38% a 1,75%)		-
Náuseas	2% (6)	0	-1,66% (-2,98% a -0,34%)	p<0,05	NNH 60 (34 a 291)
Edema periférico	2% (8)	1% (4)	-1,10% (-2,97% a 0,76%)		-
Neuropatía periférica	2% (9)	2% (6)	-0,82% (-2,91% a 1,26%)		-
Dolor de espalda	<1% (3)	3% (9)	1,68% (-0,19% a 3,54%)		-
Vómitos	1% (4)	<1% (2)	-0,55% (-1,88% a 0,78%)		-
Infección del tracto respiratorio superior	<1% (2)	<1% (3)	0,28% (-0,93% a 1,50%)		-
Nasofaringitis	0	0	0		-
Insomnio	2% (7)	3% (11)	1,13% (-1,16% a 3,41%)		-
Espasmos musculares	0	<1% (2)	0,56% (-0,21% a 1,33%)		-
Otros eventos adversos grado 3-4 de interés	Ixazomib/ lenalex N=361	Placebo/ lenalex N=359	RAR* (IC 95%)	P	NNH o NND* (IC 95%)
Arritmias	5% (20)	3% (11)	-2,48% (-5,43% a 0,48%)		-
Tromboembolismo	3% (11)	3% (12)	0,30% (-2,27% a 2,86%)		-
Insuficiencia hepática	2% (7)	1% (4)	-0,82% (-2,61% a 0,96%)		-

Hipertensión	3% (11)	1% (4)	-1,93% (-4,01% a 0,15%)		-
Hipotensión	1% (4)	<1% (1)	-0,83% (-2,04% a 0,38%)		-
Fallo cardiaco	9	6	-0,82% (-2,91% a 1,26%)		-
Insuficiencia renal aguda	9	16	1,96% (-0,71% a 4,64%)		-
Infarto de miocardio	3	4	0,28% (-1,15% a 1,72%)		-
Encefalopatía	2	0	-0,55% (-1,32% a 0,21%)		-
Enfermedad intersticial pulmonar	2	2	0% (-1,08% a 1,09%)		-

(*) RAR (reducción del riesgo absoluto ó diferencia de los riesgos absolutos) y NND o NNH (número de pacientes que debe tomar el medicamento para que uno de ellos tenga EA) con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05

Se comunicaron también efectos adversos con resultado de muerte (grado 5) en 6 pacientes en el brazo de ixazomib (2 arritmias, 1 tromboembolismo, 1 hipotensión, 1 insuficiencia cardiaca y 1 infarto de miocardio) y 9 en el brazo de placebo (3 arritmias, 1 tromboembolismo, 3 insuficiencia cardiaca y 2 infartos de miocardio).

6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

No procede.

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

Se realizó una búsqueda de información adicional sobre efectos adversos en las siguientes webs de bases de datos:

- Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano de la AEMPS.
<http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/home.htm>
- Base de datos de la EMA con las notificaciones de sospechas de efectos adversos de los medicamentos autorizados a nivel europeo.
<http://www.adrreports.eu/es>
- FDA MedWatch, información de la FDA sobre seguridad y programa de notificación de efectos adversos.
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>
- The Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database.
<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/databasdon/index-eng.php>
- Medicines and Healthcare products Regulatory Agency U, Drug Safety update.
<https://www.gov.uk/drug-safety-update>

Sólo se encontraron sospechas de reacciones adversas atribuidas a ixazomib/lenalidomida/dexametasona en The Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database.

List of adverse reaction reports

MedDRA Version: v.19.0						
Adverse Reaction Report Number	Market Authorization Holder AER Number	Initial Received Date	Age	Gender	Suspected Product Brand Name	Adverse Reaction Terms
E2B_00026541	028-21880-13083146	2013-09-11	52 Years	Male	DEXAMETHASONE, IXAZOMIB, REVLIMID	Lower respiratory tract infection
E2B_00055867	028-21880-14012274	2014-01-21	68 Years	Female	DEXAMETHASONE, IXAZOMIB, REVLIMID	Pneumonia influenzal
E2B_00065855	028-21880-14012266	2014-02-25	52 Years	Male	DEXAMETHASONE, IXAZOMIB, REVLIMID	Pneumonia
E2B_00069300	028-21880-14020613	2014-03-07		Unknown	DEXAMETHASONE, IXAZOMIB, LENALIDOMIDE	Pneumonia, Thrombocytopenia
E2B_00069338	028-21880-14011076	2014-03-07	56 Years	Male	DEXAMETHASONE, IXAZOMIB, REVLIMID	Pneumonia
E2B_00097906	028-21880-14053210	2014-05-26	65 Years	Male	DEXAMETHASONE, IXAZOMIB, REVLIMID	Pneumonia
E2B_00127107	028-21880-14075114	2014-08-13	77 Years	Male	DEXAMETHASONE, IXAZOMIB, REVLIMID	Diarrhoea, Rash maculo-papular
E2B_00159531	CANADA-028-21880-140	2014-10-09	68 Years	Female	DEXAMETHASONE, IXAZOMIB, REVLIMID	Cholecystitis acute, Hypokalaemia
E2B_00183472	CANADA-028-21880-140	2014-11-20	65 Years	Male	DEXAMETHASONE, IXAZOMIB, REVLIMID	Pneumonia
E2B_00201751	CANADA-CAN-201412170	2014-12-18	79 Years	Male	DEXAMETHASONE, IXAZOMIB, REVLIMID	Small intestinal haemorrhage

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s						
	Medicamento					
	LEN (+DEX) (1)	CFZ+LEN (+DEX) Vial 60 mg	CFZ (+DEX) Vial 60 mg	DARA+BOR (+DEX) Vial 400 mg Vial 3,5 mg	DARA+LEN (+DEX) Vial 400 mg Cáps 25 mg	IXA+LEN (+DEX) (8)
Precio unitario (PVL+IVA) (2)	Cáps (LEN): 287,48 €	Vial (CFZ): 1.336,86 € Cáps (LEN): 287,48€	Vial (CFZ): 1.336,86 €	Vial (DARA): 2.376,92 € Vial (BOR): 1.077,57 €	Vial (DARA): 2.376,92 € Cáps (LEN): 287,48€	Cáps (IXA): 2.420,08 € Cáps (LEN): 287,48 €
Posología (3)	25 mg/día (días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días)	CFZ: Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días. (18 ciclos) Ciclo 1, días 1 y 2: 20 mg/m ² (máx. 44 mg). Ciclo 1, desde día 8: 27 mg/m ² (máx. 60 mg). Desde ciclo 13: omitir dosis de días 8 y 9. LEN: 25 mg/día (días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días)	CFZ: Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días. (18 ciclos) Ciclo 1, días 1 y 2: 20 mg/m ² (máx. 44 mg). Ciclo 1, desde día 8: 56 mg/m ² (máx. 123 mg)	DARA: 16 mg/kg Semanal (sem 1-9; ciclos 1-3) Cada tres semanas (sem 10-24; ciclos 4-8) Cada 4 semanas (sem 25 en adelante) BOR: 1,3 mg/m ² días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo de 21 días (8 ciclos)	DARA: 16 mg/kg Semanal (sem 1-8; ciclos 1-2) Cada dos semanas (sem 9-24; ciclos 3-6) Cada 4 semanas (sem 25 en adelante) LEN: 25 mg/día (días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días)	IXA: 4 mg días 1, 8 y 15 cada 28 días LEN: 25 mg/día (días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días)

Coste/ciclo	6.037,08 €	CFZ: 3.148,35 € (ciclos 1-12) CFZ: 3.446,17 € (ciclos 13 en adelante) LEN: 4.087 €	5.615,98 € (ciclo 1) 7.147,62 € (ciclos 2-18)	62.899,20 € (ciclos 1-8) 31.449,60 € (ciclos 9-12) 74.131,20 € (13 en adelante, hasta progresión)	50.319,36 € (ciclos 1-2) 50.319,36 € (ciclos 3-10) 206.893,44 € (ciclo 11 en adelante, hasta progresión)	IXA: 7.260,23 € LEN: 6.037,08 €
Coste tratamiento/año (5)	78.482,04 € año	99.084,39 € (primer año)	91.313,75 € (primer año)	135.282,23 € (primer año) 187.043,19 € (coste total)	156.456,57 € (primer año) 466.478,32 € (coste total)	172.865,03 €
Costes directos asociados (6)	-	12.692 €	13.026 €	7.014 €	3.841 €	-
Coste global tratamiento primer año (7)	78.482,04 € año	111.776,39 € (primer año)	104.339,75 € (primer año)	142.296,23 € (primer año)	160.297,57 € (primer año)	172.865,03 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	REFERENCIA	+33.294,35 € (primer año)	+25.857,71 € (primer año)	+63.814,19 € (primer año)	+81.815,53 € (primer año)	94.382,99 €

BOR: Bortezomib; CFZ: Carfilzomib; DARA: Daratumumab; DEX: Dexametasona; LEN: Lenalidomida; IXA: Ixazomib.

(1) Dosis recomendada en ficha técnica

(2) Precio unitario (PVL + IVA). En caso de deducción por RDL 8/2010, se aplica también la deducción correspondiente al PVL.

(3) En los medicamentos que se dosifican por peso o superficie corporal, se toma como referencia un paciente estándar de 70 kg o de 1,7 m².

(4) Para daratumumab, a partir de la semana 25, para la administración cada 4 semanas consideraremos ciclos de 28 días para el cálculo coste/ciclo.

(5) Para los fármacos en los que un ciclo de tratamiento dure 28 días, se considerarán para el cálculo 13 ciclos al año.

(6) El coste de hospital de día (por visita) se ha estimado en 167 €, según precios publicados por varias Comunidades Autónomas³⁷. No se incluyen en los costes directos los derivados de la utilización de dexametasona dado que es común a todas las alternativas.

(7) Dado que no se dispone de una mediana de PFS de daratumumab para realizar la estimación, se calculan en todos los casos los costes asociados a un hipotético primer año de tratamiento.

(8) El precio de ixazomib no está fijado en España. Se ha tomado el precio disponible en el informe del pan-Canadian Oncology Drug Review (p-CODR) en el que se recoge un coste por ciclo de tratamiento para ixazomib de 7.260,23 por ciclo de tratamiento.

7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

Se dispone un estudio de coste-eficacia realizado por la **Canadian Agency for Drug and Technologies in Health pan-Canadian Oncology Drug Review**²⁸.

El panel de evaluadores deliberó acerca del coste-efectividad de *Ixa-Len-Dex* en comparación con *Len-Dex*, y estuvo de acuerdo en que la combinación con ixazomib no es coste-efectiva. La principal limitación identificada, y que impacta directamente en el ratio coste-eficacia incremental es la incertidumbre acerca de la ganancia en supervivencia aportada por el fármaco, que derivan tanto del análisis por intención de tratar, como del análisis de subgrupos. La extrapolación realizada a partir de los datos de supervivencia obtenidos en el estudio pivotal está sujeta a una gran incertidumbre. Según esta extrapolación, cerca del 60% y el 40% del beneficio modelizado para los subgrupos de pacientes con al menos una terapia previa y alto riesgo citogenético, y al menos dos terapias previas, respectivamente, se acumularon en el periodo post-progresión, a pesar de la ausencia de evidencia que soporte una ganancia de años ajustados por calidad de

vida. A pesar de lo sustancial de esta ganancia estimada, el grupo evaluador señaló que el RCEI del caso base remitido era alto para los dos subgrupos.

En ausencia de una evidencia alternativa para los resultados de supervivencia, el grupo evaluador exploró un rango de estimaciones, que incluyó la estimación de SG del solicitante como la más baja y cambió el beneficio en SG del periodo de estudio como la estimación más alta. Este cambio tuvo un impacto notable en el RCEI. También se cambió el horizonte temporal a 10 años, en lugar de 20 años, dado que el panel clínico consideró que este tiempo es más adecuado para estimar un beneficio en el grupo de pacientes para el que se evaluó el tratamiento. Cuando estos dos elementos se combinaron, el RCEI se incrementó hasta 1 millón y 1,7 millones de dólares por AVAC en los subgrupos de pacientes con 1 tratamiento previo y citogenética de alto riesgo, y con 2-3 líneas previas respectivamente. **El panel evaluador concluyó por tanto que ixazomib resulta no coste-efectivo tanto en la estimación hecha por el solicitante como en la realizada por el grupo evaluador. Se comunicaron así mismo varias dudas sobre la validez del modelo remitido por el solicitante.**

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

Dado que con los datos más actualizados del estudio TOURMALINE-MM1 no se han encontrado diferencias significativas en términos de SLP ni en SG. Dado que en virtud de este análisis no existe una eficacia incremental no es posible realizar un análisis del coste-eficacia incremental.

Según el análisis de minimización de costes, la suma de ixazomib al tratamiento con lenalidomida+dexametasona tendría un coste incremental de **+94.382,99 €** en el primer año de tratamiento.

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

Se realiza la estimación para toda Andalucía. Los datos pueden extrapolarse a cada centro según el área sanitaria atendida y tomando como referencia una población para Andalucía de 8.381.213 habitantes.

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

No procede. Los fármacos evaluados son de uso hospitalario.

7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

En España, la incidencia de MM es de 4-5 casos/100.000 habitantes por año, lo que supone un total de 1.857- 2.321 nuevos casos anuales (Datos calculados teniendo en cuenta una población española de 46.438.422 habitantes según Instituto Nacional de Estadística (INE) a fecha de 01/01/2016.). Por población, a Andalucía corresponderían 336 – 420 pacientes nuevo diagnóstico por año. El tratamiento con ixazomib en combinación con lenalidomida/dexametasona se considera en aquellos pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo.

En un estudio de mercado llevado a cabo en España por Celgene se estimó que, en España, en 2013, había un total de 1.505 pacientes que recibían tratamientos en segunda línea para el mieloma y 778 en tercera (498) o cuarta (280). De éstos, habrían recibido bortezomib y lenalidomida en líneas anteriores y serían por lo tanto potencialmente candidatos a recibir carfilzomib/lenalidomida/dexametasona un total de 1.386 pacientes (888 pacientes en segunda línea y 498 en tercera línea).

Considerando que la población de Andalucía (8.381.213 habitantes) supone el 18,04% de la población total española, el número de pacientes candidatos a recibir ixazomib se podría estimar en 160 pacientes en segunda línea y 90 pacientes en tercera línea (un total máximo de 250 pacientes).

Teniendo en cuenta un coste incremental en el primer año de 94.382,99 € frente a lenalidomida+dexametasona, el impacto en Andalucía de la introducción de ixazomib sería de 23,6 millones de €.

7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

Existe una revisión de la eficiencia de las diferentes opciones de tratamiento de pacientes con MM en recaída o refractario llevado a cabo por el Institute for Clinical and Economic Review y publicada en junio de 2016.

La revisión utiliza la pregunta PICO:

P, población: adultos con MM cuya enfermedad no ha respondido al menos a una línea de tratamiento previa (por ej: MM refractario) o han recaído siguiendo tal tratamiento, no están actualmente en tratamiento de mantenimiento, y no son candidatos a trasplante.

I, intervención: tratamientos aprobados por la FDA en MM en recaída/refractario y propuestas de expertos por ser de interés para la población estudiada.

CFZ + LEN + DEX
DARA
ELO + LEN + DEX
IXA + LEN + DEX
PAN + BOR + DEX
POM + LoDEX

C, comparador: estándar de tratamiento histórico para esta población, ya sea bortezomib o lenalidomida en combinación con dexametasona. Estos fármacos representan también la mayor parte de los comparadores en los EC. A veces se encontraron comparaciones con dexametasona sola y/o placebo o estudios con un único brazo.

O, resultados:

- Supervivencia Global
- Supervivencia libre de progresión, tiempo hasta progresión
- Tasa de respuesta global
- Calidad de vida
- Eventos adversos relacionados con el tratamiento (eventos grado 3-4, tasas de eventos adversos graves, interrupción del tratamiento, muertes relacionadas con el tratamiento).

El análisis temporal incluyó la duración de cada uno de los EC seleccionados.

Se identificaron 6 estudios clave de interés para la revisión: cinco ensayos clínicos fase III y un ensayo clínico fase II.

Key Trials	Patient Characteristics	Treatment	Comparator	Harms (Treatment Arm)
ASPIRE² Open-label RCT Phase III Carfilzomib (CFZ)	<ul style="list-style-type: none"> • Median age: 64 • ECOG=2: 9.5% • ISS Stage III: 20% • Previous SCT: 5.7% • High-risk: 12.6% • Prior regimens (median): 2 • Prior BOR: 65.8% • Prior LEN: 19.3% 	CFZ+LEN+DEX (n=396) <ul style="list-style-type: none"> • Median f/u: 32.3 m • OS HR: 0.79 (95% CI: 0.63-0.99; p=0.04) • PFS HR: 0.69 (95% CI: 0.57-0.83) • Median PFS: 26.3 m • ORR: 87.1% 	LEN+DEX (n=396) <ul style="list-style-type: none"> • Median f/u: 31.5 m • Median PFS: 17.6 m • ORR: 86.7%, p<0.001 	<ul style="list-style-type: none"> • D/C due to AEs: 15% • SAEs: 60% • Tx-related deaths: 2%
SIRIUS² Open-label single-arm study Phase II Daratumumab (DARA)	<ul style="list-style-type: none"> • Median age: 63.5 • ECOG=2: 8% • ISS Stage III: 38% • Previous SCT: 80% • del(17p): 1.7% • Prior regimens (median): 5 • Refractory to LEN & BOR: 82% 	DARA (n=106) <ul style="list-style-type: none"> • Median f/u: 9.3 m • Median OS: 17.5 m [95% CI: 13.7-NE] • Median PFS: 3.7 m • ORR: 29.2% 	None	<ul style="list-style-type: none"> • D/C due to AEs: 5% • SAEs: 30% • Tx-related deaths: 0
ELOQUENT-2² Open-label RCT Phase III Elotuzumab (ELO)	<ul style="list-style-type: none"> • Median age: 66 • ECOG=2: 9% • ISS Stage III: 21% • Previous SCT: 54% • del(17p): 32% • Prior regimens (median): 2 • Prior BOR: 70% • Prior LEN: 8% 	ELO+LEN+DEX (n=321) <ul style="list-style-type: none"> • Median f/u: 24.5 m • OS HR: 0.77 (95% CI: 0.63-0.97) • PFS HR: 0.70 (95% CI: 0.57-0.85; p<0.001) • Median PFS: 19.4 m • ORR: 79% 	LEN+DEX (n=325) <ul style="list-style-type: none"> • Median PFS: 14.9 m • ORR: 66%, p<0.001 	<ul style="list-style-type: none"> • D/C due to AEs: 13% • SAEs: 65% • Tx-related deaths: 2%
TOURMALINE-MM1² Double-blind RCT Phase III Ixazomib (IX)	<ul style="list-style-type: none"> • Median age: 66 • ECOG=2: 6% • ISS Stage III: 12% • Previous SCT: 5.7% • High-risk: 19% • Prior regimens (median): 1 • Prior BOR: 69% • Prior LEN: 12% 	IX+LEN+DEX (n=360) <ul style="list-style-type: none"> • Median f/u (PFS): 23 m • Deaths: 22.5% • PFS HR: 0.74 (95% CI: 0.59-0.94; p<0.01) • Median PFS: 20.6 m • ORR: 78% 	Placebo+LEN+DEX (n=362) <ul style="list-style-type: none"> • Deaths: 24.8% • Median PFS: 14.7 m • ORR: 72%, p=0.04 	<ul style="list-style-type: none"> • D/C due to AEs: 1.7% • SAEs: 4.7% • Tx-related deaths: NR
PANORAMA-1² Double-blind RCT Phase III Panobinostat (PAN)	<ul style="list-style-type: none"> • Median age: 63 • ECOG=2: 5% • ISS Stage III: 22% • Previous SCT: 58% • 1 prior regimen: 51% • Prior BOR+DEX: 38% • Prior LEN: 21% 	PAN+BOR+DEX (n=387) <ul style="list-style-type: none"> • Median f/u: 6.4 m • OS HR: 0.94 (95% CI: 0.78-1.14; p=0.5635) • PFS HR: 0.63 (95% CI: 0.52-0.76; p<0.0001) • Median PFS: 11.99 m • ORR: 60.7% 	Placebo+BOR+DEX (n=381) <ul style="list-style-type: none"> • Median f/u: 5.9 m • Median PFS: 8.06 m • ORR: 54.6%, p<0.09 	<ul style="list-style-type: none"> • D/C due to AEs: 16% • SAEs: 60% • Tx-related deaths: 3%
MM-003² Open-label RCT Phase III Pomalidomide (POM)	<ul style="list-style-type: none"> • Median age: 65 • ECOG 2-3: 18% • ISS Stage III: 32% • Previous SCT: 70% • Prior regimens (median): 5 • Prior LEN & BOR: 100% • Refractory to LEN & BOR: 75% 	POM+LoDEX (n=302) <ul style="list-style-type: none"> • Median f/u (PFS): 10.0 m • OS HR: 0.74 (95% CI: 0.56-0.97; p=0.285) • PFS HR: 0.48 (0.39-0.60; p<0.0001) • Median PFS: 4.0 m • ORR: 31% 	HiDEX (n=153) <ul style="list-style-type: none"> • Median PFS: 1.9 m • ORR: 10%, p<0.0001 	<ul style="list-style-type: none"> • D/C due to AEs: 9% • SAEs: 61% • Tx-related deaths: 4%

ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status score; ISS=International Staging System; SCT= stem cell transplant; f/u=follow-up; OS=overall survival; PFS=Progression-free survival; HR=hazard ratio; ORR=overall response rate; D/C=discontinuation; SAEs=serious adverse events; Tx=treatment

Los EC que evaluaron CFZ, ELO, IXA y PAN tuvieron criterios similares de inclusión: pacientes adultos con MMRR que habían recibido entre 1-3 líneas previas y con una adecuada función renal, hepática y hematológica. Las poblaciones fueron similares con respecto a la edad, el estado funcional ECOG, estadio ISS, realización de un trasplante previo, y el número y distribución de los regímenes anteriores. Las definiciones de enfermedad de riesgo variaron, pero el porcentaje de pacientes con enfermedad de alto riesgo osciló entre 13-32%.

En los ensayos MM-003 y Sirius de POM+LoDEX y daratumumab, respectivamente, son incluidos pacientes con niveles más avanzados de la enfermedad. Por ejemplo, en el ensayo POM+LoDEX, los pacientes deben haber sido refractarios al tratamiento previo, intentado al menos dos ciclos consecutivos anteriores de BOR y LEN (solo o en combinación), y ha fallado el tratamiento con BOR o LEN. Mientras que la mayoría de los pacientes de los EC con CFZ, ELO, IX y PAN habían recibido de 1-2 tratamientos previos y del 6-21% tratamiento previo con lenalidomida. Los pacientes de los estudios POM+LoDEX y DARA habían recibido una mediana de 5 tratamientos previos y el 94% y 88% eran refractarios a lenalidomida, respectivamente.

Los resultados de eficacia y seguridad obtenidos son los siguientes:

Figure 4. Median months of progression-free survival presented in the key multiple myeloma trials for the regimens of interest

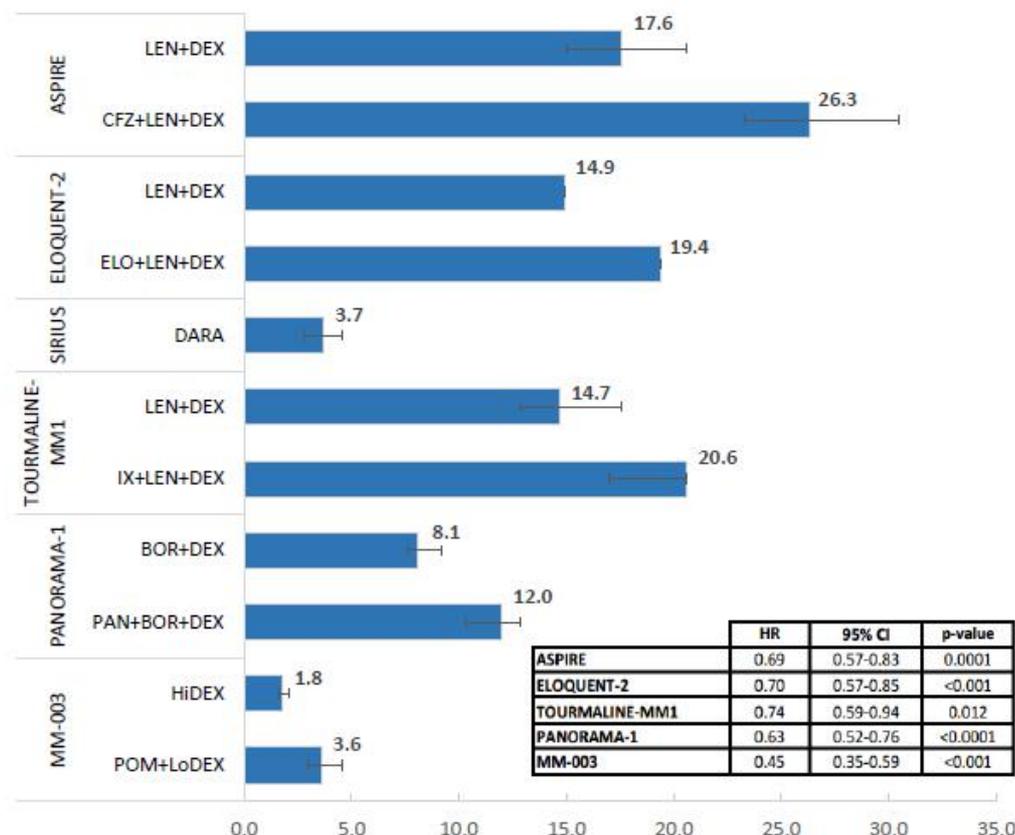


Table 5. Measures of safety, including commonly reported Grade 3/4 adverse events

	CFZ+LEN+DEX ^{16,98}	DARA ²⁰	ELO+LEN+DEX ^{17,89,99}	IX+LEN+DEX ^{19,21,90}	PAN+BOR+DEX ^{18,27}	POM+LoDEX ^{22,28}
Discontinuation due to AEs	15%	5%	13%	17%	36%	9%
All serious AEs	60%	30% ^a	65%	47% ^β	60%	61%
Treatment-related Death	2%	0	2% [‡]	NR	3%	4%
Grade ≥3 AEs						
Fatigue	8%	3%	8%	4%	24%	5%
Diarrhea	4%	1% [*]	5%	6%	25%	1%
Peripheral neuropathy	3%	NR	4%	2%	18%	1%
Anemia	18%	24%	19%	9%	18%	33%
Thromboembolism	4.1%	NR	5.7%	3.0%	NR	1%
Thrombocytopenia	17%	19%	19%	12%	67%	22%
Neutropenia	30%	12%	34%	18%	34%	48%
Leukopenia	25%	40% [*]	32%	NR	23%	9%

*Data were pooled from 3 trials reported in FDA Prescribing Information; ^a treatment-emergent serious AE; ^β 68% experienced AE ≥ Grade 3; [‡] Death from an adverse event; AE=adverse event; NR=not reported

Limitaciones y controversias:

La supervivencia global no es conocida excepto para POM + LoDEX. El artículo discute la utilidad de la SLP como variable subrogada de la SG y si los estudios deben tener como objetivo medir la SG en pacientes que reciben múltiples tratamientos antes y después del tratamiento estudiado.

La incertidumbre también se encuentra entre los diferentes esquemas, la eficacia de PAN fue cuestionada por la FDA por la gran ausencia de datos en el estudio PANORAMA-1 (47% en el

grupo PAN fueron censurados). Además, se atribuyeron un mayor número de muertes no relacionadas con la progresión de la enfermedad en el brazo de PAN que podrían estar relacionadas con el tratamiento.

Los datos de eficacia actualmente publicados para DARA son menos robustos al proceder de un EC fase I/II de escalada de dosis de un solo brazo y un estudio fase II.

La eficacia de POM+LoDEX también se cuestiona por el comparador elegido existiendo otras combinaciones de fármacos más activas.

También se menciona como un aspecto importante la ausencia de ensayos comparativos entre las distintas opciones de tratamiento. Además, como la mayor parte de los nuevos fármacos se han comercializado no es probable que se realicen a corto plazo. Justifican el que no se realicen comparaciones indirectas por el limitado número de estudios disponibles y la ausencia de datos en ciertos subgrupos.

Respecto a los resultados del análisis coste eficacia incremental:

Para el análisis de coste eficacia no se incluyen los estudios realizados con POM o DARA porque no se considera que las evidencias disponibles sean concluyentes.

Table ES3. ICER evidence ratings, by regimen and line of therapy

Regimen	Comparator	Evidence Rating	
		Second-Line Therapy	Third-Line Therapy
CFZ+LEN+DEX	LEN+DEX	B+	B+
ELO+LEN+DEX	LEN+DEX	B+	B+
IX+LEN+DEX	LEN+DEX	B+	B+
PAN+BOR+DEX	BOR+DEX	I	P/I
POM+LoDEX	HiDEX	I	P/I
DARA	None	I	I

Para el tratamiento de segunda línea, el análisis primario genera una relación coste-eficacia incremental de \$ 199.982/AVAC para CFZ+LEN+DEX, \$ 427.607 / AVAC para ELO+LEN+DEX, y de \$ 433.794/AVAC para el IX+LEN+DEX, relativa al comparador común LEN + DEX. Estos datos están muy por encima de los umbrales comúnmente citados para el coste-efectividad de las intervenciones de salud (es decir, \$ 50.000 y \$ 150.000 por AVAC ganado).

Para el tratamiento de tercera línea también se analizaron los resultados del estudio de PAN+ BOR+DEX. El análisis primario genera una relación coste-eficacia incremental de \$ 238.560/AVAC para CFZ+LEN+DEX, \$ 481.244/AVAC para ELO+LEN+DEX, \$ 484.582/AVAC para el IX+LEN+DEX y de \$ -44.084/AVAC para PAN+BOR+DEX, relativa al comparador LEN + DEX. Este último esquema se encontró más eficiente que el tratamiento LEN + DEX, la reducción de costes se debe en gran parte al menor coste de adquisición de BOR en relación con LEN, así como el carácter limitado en el tiempo del PAN+BOR+DEX. Estos resultados deben ser interpretados con cautela, ya que la estimación del efecto del tratamiento para este régimen era mucho más incierto que el de los otros regímenes, y que los resultados generales de eficacia del ensayo Fase III del PAN+BOR+DEX fueron interrogados por los reguladores y las agencias de ETS debido a tasas inusualmente altas de datos censurados y las interrupciones relacionadas con la toxicidad.

En resumen, los autores comentan que la introducción de nuevos regímenes de uso de segunda y tercera línea en el mieloma múltiple en recaída/refractario parece conferir beneficios clínicos en términos de aumento de la supervivencia libre de progresión y global, así como una mejor calidad de vida. **Sin embargo, el coste calculado para estos regímenes supera en mucho los umbrales comúnmente citados.**

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

8.1 Descripción de la conveniencia

Ixazomib tiene administración oral. Respecto a otras alternativas en el mismo escalón de tratamiento (carfilzomib, bortezomib, daratumumab, elotuzumab) su vía de administración es una ventaja respecto a la administración parenteral del resto de opciones.

En el contexto de los resultados obtenidos en términos de supervivencia, dado que no ha demostrado suficientemente mejorar los resultados obtenidos con Len+Dex, supone una desventaja de adecuación, ya que se incorpora un medicamento más, sin beneficio clínico demostrado.

8. AREA DE CONCLUSIONES.

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

A) Aspectos clínico-terapéuticos

La eficacia de ixazomib en la indicación evaluada ha sido estudiada en un solo ensayo clínico fase 3, en el que el fármaco se comparó con placebo, ambos como terapia añadida al esquema con len+dex. El objetivo principal del estudio fue demostrar la superioridad de ixazomib en términos de SLP. Aunque en el primer análisis realizado se encontró una diferencia de medianas de SLP de 5,9 meses a favor de ixazomib, un segundo análisis mostró una ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre el grupo experimental y el control. El análisis de subgrupos encontró un posible mayor beneficio en aquellos pacientes que tenían un alto riesgo citogenético, así como en aquellos que habían recibido más de dos líneas previas. Sin embargo, estos resultados presentan un alto grado de incertidumbre, como refieren los informes de EMA y del p-CODR. A este respecto el informe EPAR de la EMA concluye que la eficacia de ixazomib no está suficientemente probada como para soportar un balance positivo en la relación beneficio/riesgo. Por otra parte, existen otras alternativas de tratamiento (carfilzomib, daratumumab, elotuzumab) estudiadas en el mismo contexto que ixazomib, y con las que este no se ha comparado, que si han demostrado un beneficio incremental en términos de SLP.

Desde el punto de la seguridad la adición de ixazomib al esquema con len+dex supone un empeoramiento de la seguridad, con una mayor incidencia de trombocitopenia (NNH 10), diarrea (NNH 26), rash (NNH 30) y náuseas (NNH 60) grados 3-4.

B) Coste, Coste eficacia incremental e Impacto presupuestario

En el momento actual ixazomib carece de precio y de decisión de financiación dentro del SNS. Según el precio establecido en Canadá (informe p-CODR) la adición de ixazomib al esquema con len+dex tendría un coste incremental en el primer año de 94.382,99 €. Según la estimación del número de pacientes que iniciarían tratamiento anualmente, el impacto en Andalucía de la introducción de ixazomib sería de 23,6 millones de €.

9.2 Decisión

La propuesta de los autores es clasificar este fármaco como B-2: NO SE INCLUYE EN LA GFT porque la evidencia existente indica un peor perfil de eficacia/seguridad respecto al tratamiento actual.

Existen alternativas eficaces en el tratamiento del mieloma múltiple. La incorporación de ixazomib al tratamiento no ha demostrado mejorar la eficacia, aunque sí añadir toxicidad. El impacto

presupuestario no sólo no se acompañaría de un beneficio, sino que se asociaría un perjuicio en términos de seguridad para los pacientes.

La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Ninlaro® (Ixazomib).

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. Programa MADRE 4.0
http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/A_MADRE_4_0_Manual%20de%20procedimientos.pdf
2. Palumbo A et Anderson K. Multiple Myeloma. N Engl J Med 2011;364: 1046-60.
3. 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.
4. Rakumar SV, Kumar S. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc 2016; 91(1):101-119.
5. Incidencia del mieloma múltiple, WHO. International Agency for Research on Cancer, disponible en: <http://eco.iarc.fr/eucan/Cancer.aspx?Cancer=39> [Consultado 16.03.2017]
6. Incidencia del mieloma múltiple. SEOM. Las cifras del cáncer en España 2017. <http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105941-las-cifras-del-cancer-en-espana-2017?start=1#content>[Consultado 16.03.2017]
7. Incidencia del mieloma múltiple. Asociación Española contra el Cáncer. Disponible en: <https://www.aecc.es/SobreEICancer/CancerPorLocalizacion/mielomamultiple/Paginas/incidencia.aspx> [Consultado 16.03.2017]
8. Incidencia del mieloma múltiple Fundación Josep Carreras contra la leucemia. <http://www.fcarreras.org/es/mieloma>[Consultado 16.03.2017]
9. Estadística de defunciones según la causa de muerte 2014. Instituto Nacional de Estadística. Disponible en: www.ine.es [Consultado el 08.08.2016]
10. Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma in 2006-2010. Hematologica 2008; 94 (2):270-5.
11. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. Blood 2008; 111(5):2516-20.
12. Brenner H, Gondos A, Pulte D. Expected long-term survival of patients diagnosed with multiple myeloma. Blood 2008; 111(5):2521-6.
13. Pulte D, Gondos A, Brenner H. Improvements in survival of older adults with multiple myeloma: results of an updated period analysis of SEER data. The Oncologist 2011; 16:1600-1603.
14. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. Leukemia 2014; 28, 1122–1128.
15. De Angelis A, Minicozzi P, Sant M, Dal Maso L, Brewster DH, Osca-Gelis, Visser O and the EURO-CARE-5 Working Group. Survival variations by country and age for lymphoid and myeloid malignancies in Europe 2000–2007: Results of EURO-CARE-5 population-based study. European Journal of Cancer 2015;51:2254–2268.
16. Usmani S, Ahmadi T, Ng Y, Desai A, Potluri R, Mehra M. Analysis of real-world data on overall survival in multiple myeloma patients with \geq prior lines of therapy including a proteasome inhibitor (PI) and an immunomodulatory drug (IMiD), or double refractory to a PI and an IMiD. The Oncologist 2016; 21:1355-61.
17. Durie BGM et Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of Measured Myeloma Cell Mass with Presenting Clinical Features, Response to Treatment, and Survival. Cancer 36:842-854, 1975.

18. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J et al. International Staging System for Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23: 3412-3420. 2005
19. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, Richardson P, Caltagirone S. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015;33: 2863-2869.
20. mSMART. Stratification for Multiple and Risk-adapted Therapy. Disponible en: <https://www.msma.org/>[Consultado 16.03.2017]
21. Laubach J, Garderer L, Mahindra A, Gahrton G, Caers J et al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 2016; 30:1005-1017.
22. Sonneveld P, Broijl A. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Haematologica* 2016; 101 (4): 396-406.
23. Nooka AK, Kastiris E, Dimopoulos MA, Lonial S. Treatment options for relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2015; 125 (20): 1085-3099.
24. Cornell RH and Kassim AA. Evolving paradigms in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: increased options and increased complexity. *Bone Marrow Transplantation* 2016; 51:479–491.
25. UpToDate. Treatment of relapsed or refractory multiple myeloma. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-relapsed-or-refractory-multiple-myeloma>. [Consulta 12. 01. 2018].
26. Petrucci MT, Giraldo P, Corradini P, Teixeira A, Dimopoulos MA, Blau IW, Drach J. A prospective, international phase 2 study of bortezomib retreatment in patients with relapsed multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 2013; 160: 649–659.
27. Madan S, Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA, Buadi F, Hayman SR. Efficacy of retreatment with immunomodulatory drugs (IMiDs) in patients receiving IMiDs for initial therapy of newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2011; 118 (7):1763-1765.
28. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2005; 352(24):2487-98.
29. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, Irwin D, Stadtmauer E, Facon T, et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 2007; 110(10):3557-60.
30. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu X, Rekhman G, et al. Subcutaneous versus intravenous bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: subanalysis of patients with renal impairment in the phase III MMY-3021 study. *Haematologica* 2015; 100(5):e207-210.
31. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015; 372(2):142-52.
32. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hajek R. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *The Lancet Oncology* 2016; 17(1):27–38.
33. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007;357(21):2133-42.
34. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau J-L, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2007; 357(21):2123–32.
35. Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, Niesvizky R, Attal M, Stadtmauer EA et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2009 ; 23(11):2147-52.
36. San Miguel J, 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;14(11):1055-66.
37. San-Miguel JF, Hungria VTM, Yoon S-S, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(11):1195-206
38. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Špička I et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2015; 373 (7):621-31.
39. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet* 2016; 387 (10027):1551–1560.
40. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ et al. Daratumumab, lenalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. *N Eng J Med* 2016 ; 375 :1319-1331.

41. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T et al. Daratumumab, bortezomib and dexamethasone for multiple myeloma. *N Eng J Med* 2016 ; 375 :754-756.
42. Ficha Técnica Ninlaro, Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003844/WC500217620.pdf [Consultado:19.03.2017].
43. Ixazomib (Ninlaro®). Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Disponible: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/208462Orig1s000MedR.pdf [Consultado:19.03.2017].
44. Ixazomib (Ninlaro®). European Public Assessment Report (EPAR). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003844/WC500217623.pdf [Consultado: 19.03.2017].
45. [Moreau P](#), [Masszi T](#), [Grzasko N](#), [Bahlis NJ](#), [Hansson M](#), [Pour L](#), [Sandhu I](#) et al. p. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*.2016; 374 (17):1621-34.
46. Gupta N, Goh YT, Min CK, Lee JH, Kim K,Wong RS, Chim CS,Hanley MJ, Yang H, et al. Pharmacokinetics and safety of ixazomib plus lenalidomide-dexamethasone in Asian patients with relapsed/refractory myeloma: a phase 1 study. *J Hematol Oncol*.2015; 8:103.
47. Kumar SK, LaPlant B, Roy V, Reeder CB, Lacy MQ, Gertz MA et al. Phase 2 trial of ixazomib in patients with relapsed multiple myeloma not refractory to bortezomib. *Blood Cancer J*.2015; 14 (5): e338.
48. Smith DC, Kalebic T, Infante JR, Siu LL, Sullivan D, Vlahovic G, Kauh JS,Gao F et al. Phase 1 study of ixazomib, an investigational proteasome inhibitor, in advanced non-hematologic malignancies. *Invest New Drugs*.2015; 33 (3):652-63.
49. Kumar SK, Berdeja JG, Niesvizky R, Lonial S, Laubach JP, Hamadani M, Stewart AK, Hari P et la. Safety and tolerability of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with previously untreated multiple myeloma: an open-label phase 1/2 study. *Lancet Oncol*.2014;15 (13):1503-12.
50. Assouline SE, Chang J, Cheson BD, Rifkin R, Hamburg S, Reyes R, Hui AM,Yu J et al. Phase 1 dose-escalation study of IV ixazomib, an investigational proteasome inhibitor, in patients with relapsed/refractory lymphoma. *Blood Cancer J*.2014;17 (4):e 251
51. Richardson PG, Baz R,Wang M, Jakubowiak AJ, Laubach JP, Harvey RD, Talpaz M, Berg D, Liu G et al. Phase 1 study of twice-weekly ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in relapsed/refractory multiple myeloma patients. *Blood*. 2014; 124(7):1038-46.
52. Kumar SK, Bensinger WJ, Zimmerman TM, Reeder CB, Berenson JR, Berg D, Hui AM et al. Phase 1 study of weekly dosing with the investigational oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood*.2014; 124(7):1047-55.
53. Dimopoulos MA, Terpos E, Niesvizky R, Palumbo A.Clinical characteristics of patients with relapsed multiple myeloma. *Cancer Treatment Reviews* 2015;41:827–835.
54. Félix J, Aragão F, Almeida JM1, Calado FJM, Ferreira D, Parreira ABS et al. Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. *BMC Cancer* 2013, 13:122.
55. Cartier S, Zhang B, Rosen VM, Zarotsky V, Bartlett JB, Mukhopadhyay P, Wagner S Davis C. Relationship between Treatment Effects on Progression- Free Survival and Overall Survival in Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Published Clinical Trial Data. *Oncol Res Treat* 2015;38:88–94.
56. Van Beurden-Tan SCHY, Franken MG, Blommestein HM, Uyl-de Groot CA, and Sonneveld P. Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2017; 35: 1-9.
57. Botta C, Ciliberto D, Rossi M, Staropoli N, Cucè M, Galeano T, Tagliaferri P and Tassone P .Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients. *Blood Advances* 2017; 1(7):455-466.
58. NCCN clinical Guidelines in Oncology. MULTIPLE MYELOMA Versión 3 2018- November 22 2017. Disponible en; https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf [Consultado: 12.01.2018].
59. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28 (suppl 4):iv52-iv61..
60. Dingli D, Ailawadhi S, Bergsagel L, Buadi FK, Dispenzieri A et al. Therapy for relapsed multiple myeloma: guidelines from Mayo Stratification for Myeloma and Risk-Adapted Therapy. *Mayo Clinic Proc* 2017; 92(4):578-598.
61. Institute for Clinical and Economic Review. Treatment Options for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Effectiveness and Value.Draft Report .April 7, 2016

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:** ROCIO GAVIRA MORENO
- **Institución en la que trabaja:** HOSPITAL UNIVERSITARIO DE JEREZ DE LA FRONTERA
- **Institución que le vincula al informe.** GHEMA

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autora

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 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 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

13/09/2018

FIRMA

ROCIO GAVIRA MORENO

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:** JESUS FRANCISCO SIERRA SANCHEZ
- **Institución en la que trabaja:** HOSPITAL UNIVERSITARIO DE JEREZ DE LA FRONTERA
- **Institución que le vincula al informe.** GHEMA

Participación en el informe de evaluación como:
 2-Tutor

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 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 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

13/09/2018

FIRMA

JESUS F SIERRA SANCHEZ

7. NIVOLUMAB en cáncer de cabeza y cuello de células escamosas en enfermedad recurrente y/o metastásica

AUTORES:

Diego Yáñez Feria
M^a Dolores Alvarado Fernández
Emilio J. Alegre del Rey

**INFORMES DE EVALUACIÓN DE
MEDICAMENTOS**

2018

**Grupo Hospitalario de Evaluación de
Medicamentos de Andalucía**

NIVOLUMAB

en cáncer de cabeza y cuello de células escamosas en enfermedad recurrente y/ o metastásica

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Diciembre de 2017
(Revisado febrero 2018)

ISBN: 978-84-09-05916-4
Depósito legal: H-282-2018

ÍNDICE:

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME	2
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN	2
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.....	3
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud	3
3.2. b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias.....	4
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares.....	10
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA. ²⁹	11
4.1 Mecanismo de acción.	11
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.....	12
4.3 Posología, forma de preparación y administración.....	12
4.4 Utilización en poblaciones especiales	13
4.5 Farmacocinética	13
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.	13
5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada	13
5.1.b Variables utilizadas en los ensayos	14
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos	14
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados	19
5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas	23
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones.....	23
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas.....	23
5.3. b Comparaciones indirectas (CCII)	23
5.3. b.1 Comparaciones Indirectas publicadas.....	23
5.3. b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia.....	23
5.4 Evaluación de fuentes secundarias	23
5.4.1 Guías de Práctica clínica.....	24
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes	24
5.4.3 Opiniones de expertos	24
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.....	25
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica	25
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos	25
6.2 Ensayos Clínicos comparativos.....	27

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad.....	27
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales.....	28
7. AREA ECONÓMICA.....	30
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental.....	30
7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados.....	31
7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios.....	31
7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital.....	32
7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.....	33
7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal.....	33
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.....	34
8.1 Descripción de la conveniencia.....	34
8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento.....	34
9. AREA DE CONCLUSIONES.....	34
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas.....	34
9.2 Decisión.....	35
9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF).....	35
9.4 Plan de seguimiento.....	35
10. BIBLIOGRAFÍA.....	36

Revisado por el Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA).

Citar este informe como: Yáñez Feria D, Alvarado Fernández MD, Alegre-del Rey EJ. Nivolumab en cáncer de cabeza y cuello de células escamosas, en segunda línea de tratamiento. Noviembre 2017, (revisado febrero 2018).

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

También en: <http://gruposedetrabajo.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: Nivolumab (Opdivo®)

Indicación clínica solicitada: Cáncer de cabeza y cuello de células escamosas.

Autores / Revisores: Diego Yáñez Feria¹; María Dolores Alvarado Fernández²; Emilio Jesús Alegre del Rey³.

1. Servicio de Farmacia. Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva.
2. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen Macarena.
3. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Puerto Real.

Tipo de informe: Original.

Declaración de conflicto de Intereses de los autores: 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.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

3.1 Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico: Nivolumab

Nombre comercial: Opdivo®

Laboratorio: Bristol-Myers Squibb Pharma

Grupo terapéutico: Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal Código ATC: L01XC17

Vía de administración: Perfusión intravenosa

Tipo de dispensación: Medicamento con diagnóstico hospitalario.

Información de registro: Centralizado EMA.

Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL + IVA
Opdivo 10mg/ml vial 10 ml	1	7069348	1482 €
Opdivo 10 mg /ml vial 4 ml	1	7069355	592,8 €

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Descripción del problema de salud

Definición	Pacientes con cáncer de cabeza y cuello de células escamosas (SCCHN en adelante) avanzado en enfermedad recurrente y/o metastásica. Los SCCHN si bien se clasifican, a su vez, de acuerdo a las distintas zonas anatómicas de la cabeza o del cuello en la cual aparece el tumor primario: cavidad oral, faringe, laringe, senos paranasales, y cavidad nasal y fosas nasales; poseen una histopatología similar ¹ .
Principales manifestaciones clínicas	Dependiendo de la localización del tumor primario y la exposición a factores de riesgos pueden aparecer: otalgia, pérdida de audición, otitis, obstrucción nasal, disfagia, odinofagia, ronquera, dolor de cabeza o úlceras orales ¹ .
Incidencia y prevalencia	A nivel mundial, supone una tasa de morbilidad de 550.000 nuevos casos anualmente y una tasa de mortalidad de 38.000 muertes ² . En Europa, aproximadamente 250.000 casos y 63.500 muertes en 2012 ³ . En España, la tasa ajustada de incidencia se estima en 33 casos/100.000/año estandarizadas por edad con una tasa de mortalidad de 11.7 casos/100.000/año, que representa una incidencia similar a la media europea, con tasa mortalidad tres puntos por debajo la mediana europea ³ . Es el tumor maligno más común que ocurre en la región de cabeza y cuello, representando más del 90% de los casos ⁵ . Representa el 6º cáncer más común en todo el mundo ² .
Evolución / Pronóstico	Los estadios tempranos de la enfermedad (I-II) tienen una supervivencia del 70% superior respecto a los estadios avanzados. El factor pronóstico más importante es la presencia de nódulo linfático cervical metastásico. El pronóstico de pacientes con SCCHN metastásico o recurrente es generalmente pobre, con una supervivencia media de 6-9 meses ⁶ .

Grados de gravedad / Estadiaje	<p>La clasificación de la AJCC (<i>American Joint Comité on Cancer</i>) ordena los estadios según los números romanos del I al IV, teniendo en cuenta el tamaño tumoral (T) y la afectación de los ganglios linfáticos (N) y la presencia o no de metástasis (M)⁷.</p> <hr/> <p>Stage</p> <hr/> <table border="0"> <tr> <td>Stage 0</td> <td>Tis N0 M0</td> </tr> <tr> <td>Stage I</td> <td>T1 N0 M0</td> </tr> <tr> <td>Stage II</td> <td>T2 N0 M0</td> </tr> <tr> <td>Stage III</td> <td>T3 N0 M0</td> </tr> <tr> <td></td> <td>T1-3 N1 M0</td> </tr> <tr> <td>Stage IVA</td> <td>T4a N0-1 M0</td> </tr> <tr> <td></td> <td>T1-4a N2 M0</td> </tr> <tr> <td>Stage IVB</td> <td>T4b, any N, M0</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Any T, N3, M0</td> </tr> <tr> <td>Stage IVC</td> <td>Any T, any N, M1</td> </tr> </table> <hr/>	Stage 0	Tis N0 M0	Stage I	T1 N0 M0	Stage II	T2 N0 M0	Stage III	T3 N0 M0		T1-3 N1 M0	Stage IVA	T4a N0-1 M0		T1-4a N2 M0	Stage IVB	T4b, any N, M0		Any T, N3, M0	Stage IVC	Any T, any N, M1
Stage 0	Tis N0 M0																				
Stage I	T1 N0 M0																				
Stage II	T2 N0 M0																				
Stage III	T3 N0 M0																				
	T1-3 N1 M0																				
Stage IVA	T4a N0-1 M0																				
	T1-4a N2 M0																				
Stage IVB	T4b, any N, M0																				
	Any T, N3, M0																				
Stage IVC	Any T, any N, M1																				
Carga de la enfermedad*																					

* Datos de ingresos hospitalarios, visitas a urgencias, discapacidad, necesidad de cuidador

3.2. b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

El tratamiento del SCCHN se hará en todos los casos por un grupo interdisciplinar que decidirá el mejor manejo para cada paciente. Dependerá de la localización del tumor primario y el estadiaje del mismo. El principal objetivo del tratamiento es la curación de la enfermedad, y el segundo, la preservación del órgano y de su función⁷. Existen 3 modalidades de tratamiento: cirugía, radioterapia (RT en adelante) y quimioterapia (QT en adelante).

1. **Cirugía:** es el tratamiento de elección para todos los SCCHN con intención curativa, excepto en el cáncer de laringe, en el que la QT-RT equivale a la cirugía y se usa para preservar las cuerdas vocales (corresponden a **Estadios I/II, T1 o T2** y suponen el 30-40 % del total de pacientes diagnosticados). En estos estadios, la radioterapia (RT, externa o braquiterapia) aporta un control de la enfermedad similar, si bien la elección de uno u otro dependerá de la condición general del paciente, sus deseos, la posibilidad de un adecuado seguimiento y la probabilidad de desarrollar un segundo tumor primario⁷.

Las técnicas quirúrgicas difieren según el tipo de tumor y su localización. En algunos tumores de laringe es posible que se deba realizar una laringectomía total (junto con las cuerdas vocales), aunque en la actualidad se realizan con más frecuencia cirugías conservadoras para preservar la voz, como cordectomía o laringectomía supraglóticas. En ocasiones se requerirá realizar el vaciamiento ganglionar cervical de manera radical, en el cual se extirpan ganglios regionales, vena yugular y el musculo esternocleidomastoideo, o funcional, en el que solo se extirpan los ganglios o tras remisión completa clínica tras tratamiento sistémico con QT⁸.

En tumores con nódulos extracapsular con márgenes positivos, la adición de QT adyuvante basada en cisplatino 100 mg / m² demostró una mejora de la supervivencia global (SG) (28%, HR= 0,776) y de la supervivencia libre de progresión (SLP) a 5 años (47 % vs 36% HR= 0,772; p = 0,04) En tumores de nasofaringe no suele recurrirse a cirugía, debido a la dificultad de acceso por la localización anatómica y por sus situación cercana a estructuras neurovasculares críticas y de la base del cráneo⁹.

2. **Radioterapia:** se puede usar de forma aislada (como RT radical o sola), combinada con la QT o bioterapia (cetuximab); RT adyuvante, exclusiva o concomitante con QT. Se utilizan dos procedimientos:
 - a. **Radioterapia de haz externo:** método que consiste en aplicar un haz de rayos X o haces de protones de alta energía al sitio del tumor. El haz se genera fuera del

paciente y se dirige al lugar del tumor. Se administra generalmente 5 días semanales durante 6-7 semanas. En el metaanálisis MARCH 2 de 15 ensayos clínicos (6515 pacientes) se comparaba la RT estándar con el hiperfraccionamiento en el que se administra la dosis total en mayor número de dosis y el fraccionamiento acelerado donde se administran dos o más dosis cada día para que se complete más rápidamente. El fraccionamiento acelerado demostró un beneficio absoluto en SG a los 5 años del 3,4 % y el hiperfraccionamiento alcanzó un 8%, sin embargo no ha demostrado beneficio clínico cuando se administra de manera conjunta con QT¹⁰. Por el contrario los ensayos clínicos GORTEC99-02 y RTOG 0129 no han constatado beneficio con el fraccionamiento acelerado de la RT en comparación con la RT estándar cuando se administra de manera concomitante con la QT en pacientes con estadios localmente avanzados¹¹⁻¹².

- b. **Radioterapia interna:** la radiación se aplica mediante implantes en el sitio del tumor o cerca de él que permanece durante varios días⁸.
2. **Quimioterapia y agentes biológicos:** se administra en cuatro modalidades fundamentales: neoadyuvante o inducción (antes de la cirugía o RT), adyuvante (después del tratamiento radical con cirugía o de la RT), concomitante o concurrente con la RT y paliativa (enfermedad metastásica). La estrategia a seleccionar en este tipo de tumores se basa en el performance status (PS), intención del tratamiento y deseos del paciente. Según el estadiaje se distinguen 5 tipos de tratamiento:

1. **Tratamiento localmente resecable en estadios avanzados (III/IVA, T3 o T4, N1-3):** 60% pacientes. En el metaanálisis MACH-NC, actualizado en 2009, se presentan datos de pacientes de 93 ensayos y 17.346 pacientes, en todos ellos los pacientes se asignaban de forma aleatoria a recibir terapia locorregional definitiva (cirugía y/o RT) o terapia locorregional definitiva en combinación con QT (ya fuese de inducción, concomitante o adyuvante). Cirugía seguida de RT adicional se considera la terapia estándar¹³:
 - a) **Terapia local definitiva más QT adyuvante frente a terapia local definitiva:** En 6 ensayos (2567 pacientes) no se observó mejoría en la SG en comparación con terapia definitiva local solo (HR= 1,06 IC95% 0,95 -1,16).
 - b) **QT –inducción más terapia local definitiva frente a terapia local definitiva:** En 31 ensayos (5311 pacientes) no se constató un efecto estadísticamente significativo de la SG con el empleo de QT de inducción en comparación con cirugía y/o RT sola (HR =0,96; IC95% 0,90-1,02) salvo con el régimen cisplatino más 5-fluorouracilo (HR= 0,90 IC95% 0,82-0,99). Posteriormente se evaluó el esquema TPF (Docetaxel, Platino y Fluorouracilo) frente al esquema sin taxanos. Mostró mejora de 13 a 38 meses la mediana de SLP ([HR] =0,75; IC95% 0,60-0,94) y la de SG ([HR]=0,74 (IC95% 0,58 -0,94) de 35 a 71 meses respecto al régimen sin docetaxel.

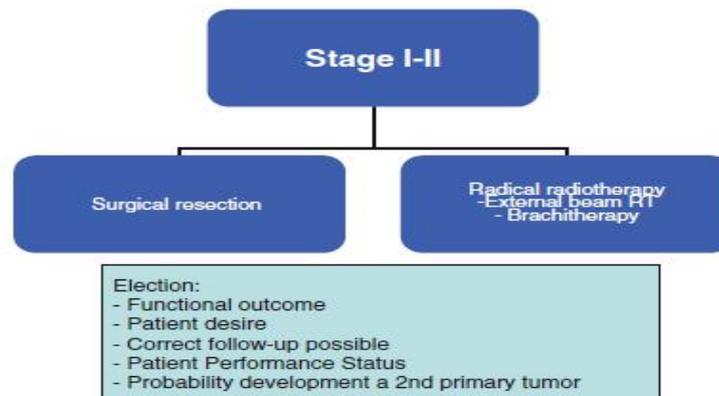


Fig1. Tratamiento de los estadios I-II.⁷

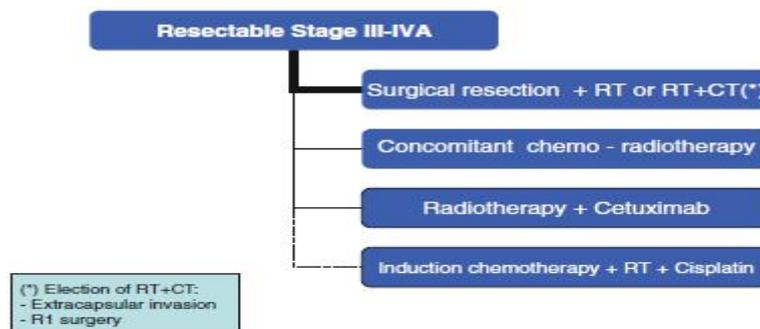


Fig2. Tratamiento de los estadios III – IVa.⁷

- c) **QT-RT concurrente frente a terapia local definitiva:** Se evaluó en 50 ensayos (9605 pacientes). Se obtuvo una disminución absoluta del 6,5 % en la mortalidad a los 5 años (HR= 0,81; IC95% 0,78 -0,86) tras la adición de QT concurrente a la RT. La utilización de cisplatino, carboplatino o cisplatino más 5-Fluorouracilo pareció obtener un beneficio absoluto al resto de regímenes. Pacientes en alto riesgo (extensión extracapsular o márgenes de resección positivos) dos ensayos clínicos aleatorizados (EORTC22931 y RTOG9501) mostraron la superioridad de QT-RT concurrente, basada en cisplatino 100 mg / m² los días 1, 22 y 43, frente a RT sola (HR = 0,70 y HR = 0,83, respectivamente) ⁹. En tumores nasofaríngeos se recomienda la QT-RT concomitante con cisplatino 100 mg/ m² cada 21 días (3 dosis). En un ensayo clínico fase III, realizado en 424 pacientes con cáncer escamoso de cabeza y cuello (hipofaringe, orofaringe o laringe) localmente avanzado se demostró que la combinación de cetuximab más RT mejora la SLP (49 vs 29 meses, p = 0,03)¹⁴ y la SG (HR= 0,73; IC95% 0,56-0,96) (45 % vs 36%, p= 0,018) respecto a la RT sola¹⁵.
- d) **QT-RT concurrente frente a QT inducción seguida de terapia local definitiva:** Solo 6 ensayos, con 861 pacientes compararon estas dos alternativas. El análisis no demostró mejora significativa en la SG con terapia concurrente (HR= 0,90; p = 0,15).
- e) **QT de inducción seguida de QT-RT concurrente radical:** Los ensayos DeCIDE y PARADIGM, dos estudios en fase III que incluían un brazo control basado en

QT-RT, no mostraron diferencias en la SG pero si un aumento significativo de las tasas de leucopenia y neutropenia grado 3-4 fueron significativamente mayores en cuando se le asociaba QT inducción¹⁶⁻¹⁷.

2. Tratamiento para preservar la función de la laringe:

En relación con el objetivo secundario del tratamiento, la preservación de órganos será objetivo prioritario en pacientes en estadios II-III de laringe o hipofaringe no candidatos a laringectomía parcial, pacientes estadio II candidatos a laringectomía parcial o pacientes estadio II con linfadenopatía de alto riesgo de recurrencia⁷.

El ensayo RTOG91-11 comparó QT inducción (cisplatino más 5-FU) seguida de RT con cisplatino-RT concurrente o solo RT. Cisplatino-RT concurrente no demostró mejorar la SG respecto a la quimioterapia de inducción (HR = 1,25; IC95%, 0,98 - 1,61, p = 0,08) pero si mejoró significativamente la tasa de preservación de la laringe con respecto a la inducción PF seguida de RT (HR = 0,58; IC95%, 0,37- 0,89; P = 0,0050) y sobre la RT sola (P <0,001)¹⁸. Posteriormente QT inductora con TPF (Docetaxel, cisplatino y 5-Fluorouracilo) ha conseguido preservar la laringe en un 70.3% de los casos mientras que sin taxanos se consiguió un 57.5% (diferencia = 12.8%; P = 0.03)¹⁹.

En la combinación Cetuximab + RT no se observaron diferencias con Cisplatino (95% pacientes preservaron la laringe con cetuximab Vs. 93 % con cisplatino)²⁰.

Se deberá asociar QT o terapia biológica en⁷:

- a) Tumores supraglóticos donde existe alta probabilidad de preservar la función de la laringe tras la resección trans-oral o la laringectomía supraglótica + linfadenectomía.
- b) Todas las laringectomías totales:
 1. QT inductora con TPF (Docetaxel, cisplatino y 5-Fluorouracilo) ha conseguido preservar la laringe en un 70.3% de los casos mientras que sin docetaxel se consiguió un 57.5% (diferencia = 12.8%; P = .03)¹⁹ seguido de RT si se ha logrado la remisión completa, laringectomía parcial seguida de RT si se ha logrado la remisión parcial o laringectomía total con linfadenectomía y RT adyuvante si no se logra respuesta con la inducción.
 2. Faringo-laringectomía total uni/bilateral seguida de RT o QT-RT en pacientes con alto riesgo de recurrencia.
 3. Si los pacientes rehúsan la cirugía , QT-RT concomitante basada en cisplatino 100mg/m² días 1, 22 y 43 consiguió una preservación del 88% de los casos de tumores de laringe ²¹.
 4. RT + Cetuximab cuando el paciente rehúsa la cirugía y la QT no puede ser administrada.

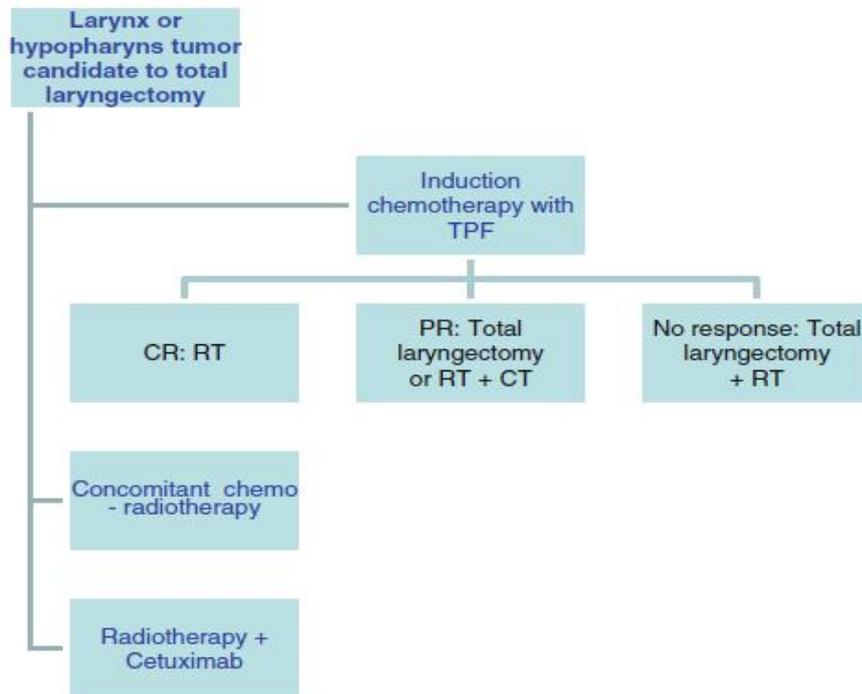


Fig3. Tratamiento de la preservación de la laringe⁷.

3. Tratamiento de enfermedad irresecable: Existe controversia sobre qué criterios utilizar para definir la enfermedad como NO resecable, no obstante, existen criterios objetivos de irresecabilidad: tumores que envuelven a nasofaringe, vértebras cervicales, plexo braquial, base del cráneo, etc. En general se recomienda incluir a pacientes con tumores voluminosos de N3, T4b, N2c, y N2b o en estadio III/IVM0 con alto grado histológico.
 - a) Se recomienda QT inducción basada en el esquema TPF (Docetaxel, Platino y Fluorouracilo) 3 ciclos de inducción, tras estos, reevaluación laringoscopia:
 1. Si hay remisión parcial o total: QT + RT o en pacientes que puedan desarrollar fallo renal, ototoxicidad o tengan un PS >1 se consideran candidatos a RT + Cetuximab / semanal.
 2. Si la enfermedad permanece estable considerar el tratamiento con RT + Cetuximab de manera individualizada.
 3. Si hay progresión de la enfermedad considerar tratamiento paliativo de soporte.

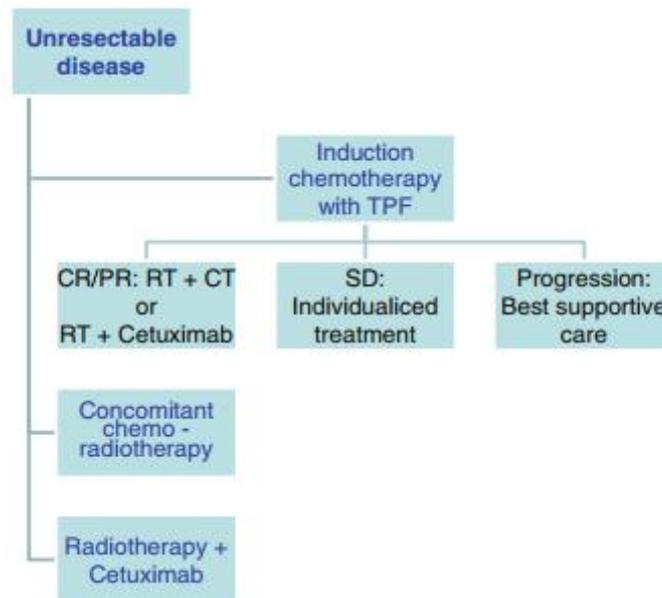


Fig4. Tratamiento de enfermedad irsecable⁷.

4. Tratamiento de la enfermedad metastásica/recurrente:

En este caso el objetivo del tratamiento es paliar los síntomas y prolongar la supervivencia

La elección entre los diferentes regímenes quimioterápicos en monoterapia o combinación de citostáticos convencionales con agentes biológicos dependerá del estado y las comorbilidades del paciente:

a) QT 1ª línea:

1. Pacientes con PS 0-1 la primera opción de tratamiento en tumores de cabeza y cuello no nasofaríngeos con buen estado general es la combinación cisplatino, 5-fluorouracilo y cetuximab que obtuvo una mejora de la mediana de SG 10.1 meses vs 7.4 meses; (HR = 0.80; IC95% 0.64–0.99; p = 0.04), una mejora de la mediana de SLP de 2.3 meses (HR= 0.54; IC95%: 0.43–0.67; p < 0.001), y un incremento del 83% en la tasa de respuesta (20–36%; p < 0.001)²². En tumores de cabeza y cuello de nasofaringe se recomiendan combinaciones de platino/gemcitabina que no han demostrado aumentar la SG y la SLP.
2. Pacientes que no toleren platinos o con PS > 1 se decidirá el tratamiento de soporte paliativo o agentes quimioterápicos simples, con el cual se alcanza tasas de respuesta que oscilan entre 15 y el 35 %.
3. Pacientes con PS > 2 se elegirá el tratamiento de soporte.

Tabla1. Esquemas de QT en la enfermedad recurrente, irsecable o metastásica: agentes simples.		
Esquema	Tumores de cabeza y cuello (no nasofaríngeos)	
Enfermedad recurrente, irsecable o metastásica	Fármaco y dosis	Cadencia
Cetuximab (no nasofaríngeo)	Cetuximab: dosis de carga de 400 mg/m ² y posteriormente dosis de 250 mg/m ² .	Semanal

Cisplatino	100 mg/ m2	Cada 21 días
Docetaxel	75-100 mg/ m2	Cada 21 días
Paclitaxel	175 mg/ m2	Cada 21 días
5 –FU	4000 mg / m2 en infusión continua de 4 días	Cada 21 días
Metotrexato	40 mg/ m2	Semanal
Vinorelbina (no nasofaríngeo)	30 mg/ m2	Semanal
Gemcitabina (nasofaríngeo)	1000mg/ m2	Días 1,8 y 15 cada 28 días.
Capecitabina	1250mg/m2	Días 1-14 con 1 semana de descanso cada 21 días
Afatinib (no nasofaríngeo, segunda línea)	40 mg / día vía oral	Continuo

- b) QT 2ª línea: Solo se estudió en casos refractarios a platino el cetuximab.
1. Metotrexato: 40-60 mg / m² iv o mi semanal consiguió una mediana de 5,6 meses de SG²³.
 2. Docetaxel 75-100mg/ m2 cada 21 días obtuvo un 32 % respuesta pero una incidencia de neutropenia de grado 3-4 del 61%, por lo que la pauta se modificó a 40 mg/ m² semanal que obtuvo una mediana de SG de 6 meses en un ensayo en fase III frente a gefitinib²⁴.
 3. Cetuximab 400 mg / m² como dosis de carga, seguido de 250 mg / m² mostró en un ensayo en fase II una mediana de SG de 5,9 meses²⁵.

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

La indicación aprobada para Nivolumab especifica el uso en pacientes con progresión durante o tras el tratamiento con platino con cáncer de cabeza y cuello escamoso recurrente o metastásico que ya no son susceptibles de ser tratados con cirugía o radioterapia local.

La elección del tratamiento está determinada sobre todo por el tratamiento previo, el intervalo libre de progresión desde la última terapia con platino, y las comorbilidades. La indicación aprobada de cetuximab es en pacientes que han progresado a tratamiento con platino. Puesto que este se puede recibir en diversos escenarios (adyuvante, con radioterapia, en recidiva...) se trata de una indicación que contempla diversas situaciones clínicas.

1. En pacientes sin tratamiento previo con platino, o con un intervalo libre de progresión de más de 6 meses desde el último tratamiento con platino, el actual estándar de tratamiento fue establecido en 2008 con los resultados del estudio EXTREME. La adición de cetuximab a una terapia basada en cisplatino con 5-fluorouracilo aumentó la mediana de supervivencia global de 7,4 meses con quimioterapia solamente a 10,1 meses en el grupo que recibió quimioterapia con cetuximab.²²
2. En pacientes cuya enfermedad progresó en el periodo de 6 meses tras la terapia con platino, independientemente de si ésta se administró para tratar una enfermedad localmente avanzada o metastásica, tienen un pronóstico pobre. En estos pacientes nunca se ha demostrado un aumento de supervivencia, y por tanto la elección de la quimioterapia no está bien definida. El tratamiento de elección se fundamenta en varios factores, incluyendo la exposición a quimioterapia previa, el estadio funcional ("performance status") y las comorbilidades. En EEUU y la UE, las recomendaciones

incluyen cuidados de soporte, ensayos clínicos y agentes en monoterapia, como paclitaxel, docetaxel, 5-fluorouracilo, metotrexato, cetuximab, ifosfamida, bleomicina, gemcitabina, capecitabina y vinorelbina^{6,25}.

En este último grupo, es decir, aquellos que ya no son candidatos a tratamiento con platino (progresión durante el tratamiento con platino o en menos de 6 meses tras su finalización) son en los que se realiza la investigación en fase III de nivolumab comparándolo frente a monoterapia con cetuximab, docetaxel y metotrexato (elección según criterio del investigador).

No existe evidencia clínica comparativa del uso de nivolumab en pacientes aún no refractarios a platino. En tal situación, su comparador, en pacientes en los que ésta se pudiera administrar, sería la combinación de cisplatino + 5-FU + cetuximab.

Tabla 2. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares				
Nombre	NIVOLUMAB²⁵ Opdivo®	CETUXIMAB²⁶ Erbix®	METOTREXATO²⁷ genérico	DOCETAXEL²⁸ genérico
Presentación	Vial de 40 mg y 100 mg de solución para perfusión.	Vial de 100 y 500 mg de solución para perfusión	Vial de 500 mg, 1 g y 5 g de solución para perfusión.	Vial de 20 mg, 80 mg y 160 mg de solución para perfusión.
Posología	3 mg / kg / 2 semanas	1 vez/ semana. Primera dosis 400mg/ m ² y las posteriores de 250 mg / m ²	40 mg / m ² / semana con escala semanal de dosis de 10 mg / m ² hasta 60 mg / m ² .	30mg/ m ² / semana con posibilidad de aumento hasta 40 mg / m ² / semana
Indicación aprobada en FT	En monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello que progresa durante o después de un tratamiento basado en platino	En combinación con radioterapia para la enfermedad localmente avanzada, En combinación con quimioterapia basada en platino para la enfermedad recurrente o metastásica.	Monoterapia o en terapia combinado para el tratamiento de las formas localmente avanzadas o metastásico	En combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo está indicado para el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello y localmente avanzado.
Efectos adversos	Fatiga, erupción cutánea, prurito, diarrea, náuseas, tos, disnea, dolor de espalda, artralgia, pirexia, infecciones del tracto respiratorio superior, dolor musculoesquelético,	Reacciones cutáneas, hipomagnesemia, diarreas, náuseas, vómitos, aumentos de niveles de enzimas hepáticas.	Anemia, supresión de la hematopoyesis, trombocitopenia, parestesia, anorexia, diarrea, estomatitis, vómitos, incremento de las enzimas hepáticas, pancreatitis	Reacciones de hipersensibilidad, neutropenia, edema periférico.
Utilización de recursos	Administración en Hospital de Día.	Administración en Hospital de Día.	Administración en Hospital de Día	Administración en Hospital de Día.
Conveniencia	Vía intravenosa	Vía intravenosa	Vía intravenosa	Vía intravenosa
Características diferenciales	Anticuerpo monoclonal humano. Se debe evitar la utilización concomitante de corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores	Anticuerpo monoclonal quimérico IgG1 Premedicación con un antihistamínico	Antagonista del ácido fólico Inhiben la síntesis de ADN y la neoformación celular.	Agente antineoplásico que promueve el encadenamiento de la tubulina impidiendo la neoformación celular

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.²⁹

4.1 Mecanismo de acción.

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, que se ha visto que está implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos-T. El acoplamiento de PD-1 con los ligandos PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos podrían ser expresados por tumores u otras células en el microambiente tumoral, produce la inhibición de la proliferación de los linfocitos-T y la secreción de citoquinas. Nivolumab potencia las respuestas de los linfocitos-T incluyendo respuestas antitumorales, por medio del bloqueo de PD-1, evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2. En modelos sinérgicos de ratón, el bloqueo de la actividad de PD-1 produce una disminución del crecimiento del tumor.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

EMA: nivolumab está indicado en monoterapia para el tratamiento del cáncer de células escamosas de la cabeza y el cuello en adultos que progresan durante o tras terapia basada en platino [fecha de aprobación 23/03/2017].

FDA: nivolumab está indicado para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello recurrente o metastásico con progresión de la enfermedad durante o tras una terapia basada en platino [fecha de aprobación 10/11/2016]

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Posología: la dosis recomendada es de 3 mg/kg administrado por vía intravenosa (IV) durante 60 minutos cada 2 semanas. Recientemente, la FDA ha modificado la pauta posológica de nivolumab en cáncer renal (entre otras indicaciones) en base a estudios farmacocinéticos que indicaban que la diferencia de exposición al fármaco entre las dos pautas era < 6%. El tratamiento se debe prolongar mientras se observe beneficio clínico o hasta que el paciente ya no tolere el tratamiento. No se recomienda la escalada de la dosis ni su reducción. Puede que sea necesario el retraso o la suspensión de la dosificación de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual.

Forma de preparación: Hay que garantizar una manipulación aséptica al preparar la perfusión. La perfusión se debe preparar en una campana de flujo laminar o una cabina de seguridad empleando las precauciones habituales para la manipulación segura de los agentes intravenosos.

Se puede utilizar para administración intravenosa:

- sin dilución, después de transferir a un recipiente para perfusión utilizando una jeringa estéril adecuada;
- tras su dilución a concentraciones tan bajas como 1 mg/ml. La concentración final de la perfusión debe oscilar entre 1 y 10 mg/ml.

El concentrado se puede diluir con:

- solución de cloruro sódico para preparaciones inyectables a una concentración de 9 mg/ml (0,9%).
- solución de glucosa para preparaciones inyectables a concentración de 50 mg/ml (5%).

Administración: se utiliza sólo por vía IV. Se debe administrar en forma de perfusión intravenosa durante un periodo de tiempo de 60 minutos. La perfusión se debe administrar a través de un filtro en línea estéril, no pirógeno y de baja unión a proteínas, con un tamaño de poro de 0,2-1,2 µm. No se debe administrar como inyección en bolo intravenoso.

4.4 Utilización en poblaciones especiales.

Pediatría: No se ha establecido la seguridad y eficacia de nivolumab en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Mayores de 65 años: No se han notificado diferencias generales en la seguridad o eficacia entre pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y pacientes más jóvenes (< 65 años). Los datos de los pacientes con 75 años de edad o mayores son demasiado limitados para sacar conclusiones sobre esta población.

Insuficiencia renal: NO es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En insuficiencia renal grave son demasiado limitados los datos para sacar conclusiones.

Insuficiencia hepática: NO es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Los datos en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave son demasiado limitados para sacar conclusiones en esta población. Nivolumab se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

4.5 Farmacocinética.

La farmacocinética (FC) de nivolumab es lineal en el intervalo de dosis de 0,1 a 10 mg/kg. Las medias geométricas del aclaramiento, la semivida terminal de nivolumab y la exposición media en el estado estable a 3mg/kg cada 2 semanas fueron 9,5 ml/h y 26,7 días, y 75,3 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente, de acuerdo con un análisis de FC poblacional.

El aclaramiento de nivolumab se vio incrementado con el aumento del peso corporal. La dosificación normalizada en función del peso corporal generó una concentración mínima aproximadamente uniforme en el estado estacionario a lo largo de un amplio rango de pesos (entre 34 y 162 kg).

No se ha caracterizado la ruta metabólica de nivolumab, aunque se espera que se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos a través de vías catabólicas, de la misma manera que las IgG endógenas.

Un análisis FC poblacional sugirió que no había diferencias en el aclaramiento de nivolumab en función de la edad, el sexo, la raza, el tipo de tumor, el tamaño del tumor y la insuficiencia hepática. Aunque el estado ECOG, la tasa de filtración glomerular basal, la albúmina, el peso corporal y la insuficiencia hepática leve, tuvieron un efecto sobre el aclaramiento de nivolumab, el efecto no fue clínicamente significativo.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

En fecha 11/04/17 se realizó búsqueda bibliográfica en Medline con filtros Clinical Queries (narrow/therapy) para categoría de ensayos clínicos, utilizando como descriptor "nivolumab" AND "head and neck cancer", y EMBASE donde se dispone de 1 ensayo clínico pivotal publicado relevante Ferris et al (CHECKMATE-141) y de 2 ensayos de interés, por Haddad et al (CHECKMATE-714) en fase II y por Argiris et al (CHECKMATE-651) en fase III, ambos actualmente en periodo de reclutamiento, para evaluar la eficacia y seguridad de nivolumab en

combinación con ipilimumab en cáncer de cabeza y cuello metastásico/recurrente de células escamosas.

De los ensayos encontrados 1 comparaba nivolumab con cetuximab/metotrexato/docetaxel y 2 de ellos (aún en reclutamiento) en combinación con ipilimumab, en el ensayo CHECKMATE-714 frente a placebo y en el ensayo CHECKMATE-651 frente al régimen EXTREME (Cetuximab, 5-FU y Platino)

Para realizar esta evaluación, se ha considerado sólo el ensayo clínico de Ferris et al (CHECKMATE-141). El resto de ensayos no se han tenido en cuenta por estar aún en fase de reclutamiento y carecer, por tanto, de datos.

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Tabla 3. Variables empleadas en el ensayo clínico			
EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	Supervivencia global (SG)	Tiempo desde aleatorización hasta muerte por cualquier causa.	Final
Variable secundaria a	Supervivencia libre de progresión (SLP)	Se define como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la primera progresión tumoral documentada (por RECIST 1.1) o la muerte debido a cualquier causa.	Intermedia
Variable secundaria b	Tasa de respuesta objetiva (TRO)	Se define como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la primera progresión tumoral documentada (por RECIST 1.1) o la muerte debido a cualquier causa.	Intermedia
Variable secundaria c	Calidad de vida	Puntuación en cuestionario exploratorio <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire–Core 30 module (QLQ-C30)</i> y <i>head-and-neck-specific module (QLQ-H&N35)</i> medido en escala de 0 a 100 de peor a mejor. Aquellas puntuaciones más bajas se evalúan con el cuestionario <i>European Quality of Life–5 Dimensions (EQ-5D-3L)</i> . Se mide como la media (SD) de la variación de dicha puntuación sobre el basal.	Final
SEGURIDAD	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	Seguridad	Evaluación de la incidencia de eventos adversos (EA) graduadas de acuerdo al National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versión 4.0.	Final

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 4. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J et al Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck (Checkmate 141). *N Engl J Med.* 2016 Nov 10; 375(19):1856-1867. Epub 2016 Oct 8³⁰.

-Nº de pacientes: 361
 -Diseño: Fase III, aleatorizado (2:1), abierto.
 - Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: los pacientes fueron aleatorizados a dos grupos:

- Grupo nivolumab: dosis de 3 mg/kg en infusión intravenosa de 60 minutos cada 2 semanas.
- Grupo "terapias estándar": Metotrexato 40-60 mg / m² cada semana.
 Docetaxel 30-40 mg / m² cada semana.
 Cetuximab: 1ª dosis 400 mg/ m²; 250 mg / m² cada semana.

-Criterios de inclusión: ≥ 18 años, ECOG 0-1, carcinoma de células escamosas recurrente histológicamente confirmado de cabeza o cuello (cavidad oral, faringe, laringe) incluida metástasis medible según los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST versión 1.1; haber progresado o tener recurrencia dentro de los 6 meses después de la última dosis de platino, adecuada función hepática y renal.

-**Criterios de exclusión:** Metástasis cerebrales; historial de enfermedad autoinmune, inmunosupresión sistémica, virus de hepatitis C o B, VIH; haber sido tratado previamente con otro estimulante de células T.
 -**Pérdidas:** Grupo de nivolumab 4 y grupo terapias estándar 10.
 -**Tipo de análisis:** por intención de tratar
 - **Cálculo de tamaño muestral:** potencia del 90% para detectar un HR de 0,66 con un error tipo I global de 0,05

Resultados					
Variable evaluada en el estudio	Nivolumab N (240)	Terapias estándar N (121)	Diferencia, HR	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Resultado principal * Supervivencia global, mediana (IC95%)	7.5 meses (5,5-9,1)	5.1 meses (4,0-6,0)	2,4 meses HR = 0,71 (IC95%; 0,55- 0,90) P= 0,0048	-	-
Resultados secundarios de interés *					
• Supervivencia libre de progresión, mediana (IC 95%).	2 meses (1,9-2,1)	2.3 meses (1,9-3,1)	HR = 0,87 (IC95%; 0,69- 1,11) P =0,25	-	-
• Tasa de respuesta objetiva, % (n)	13,3 %(32)	5,8%(7)	-	7,5 % (14,34 -1.84) p <0.05	13 (7-54)
• Calidad de vida global, media** (SD)	5,3(24,11)	-11,5 (28,02)	-	-	-

El análisis de los resultados se realiza en diferentes cortes de la base de datos:

- **18/12/2015:** cuando se alcanzó el número preestablecido de eventos para el análisis intermedio (70% del total de eventos; 195 muertes). De este corte se extraen los datos demográficos, dosificación y SG. En este primer análisis preespecificado de la variable principal se considera un nivel de significación menor ($p = 0,025$, IC97,73%) lo que aporta un nivel mayor de evidencia de que las diferencias encontradas no se deban al azar.
- **03/02/2016:** datos relacionados con PDL-1. No se incluye los datos de supervivencia según su grado de expresión.
- **05/05/2016:** datos de TRO y SLP. Los análisis de SLP se limitaron a eventos de progresión no de muertes.
- **20/09/2016:** cuando se alcanza el total de eventos preestablecidos (278 muertes). El análisis final considera un IC 95% dado los resultados significativos del análisis intermedio.

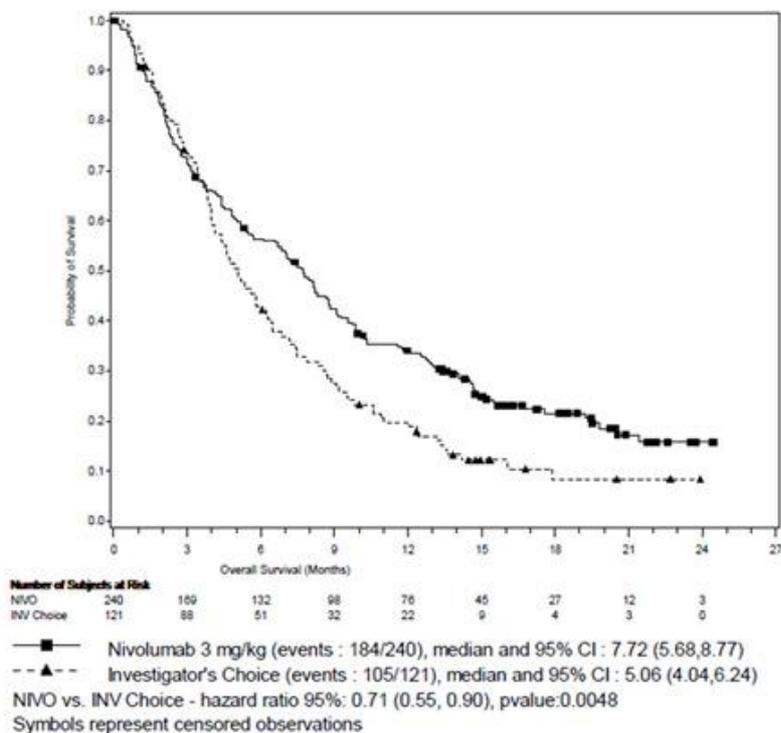


Figura1. Curva de supervivencia global (Cierre de base de datos 20/09/2016)³¹.

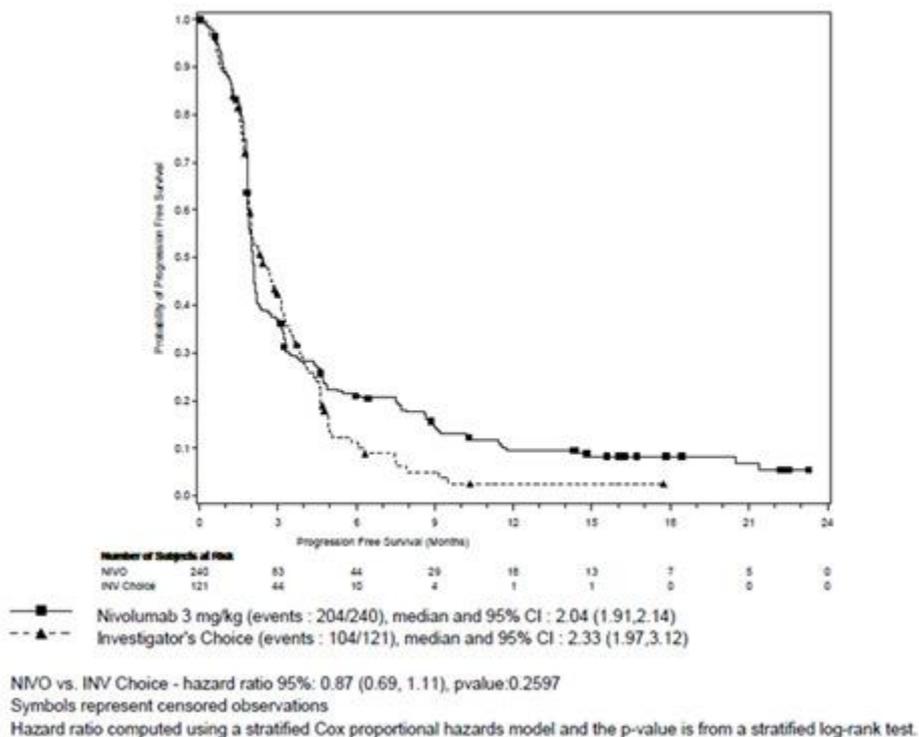


Figura2. Curva de supervivencia libre de progresión (Cierre de base de datos 20/09/2016)³¹.

El seguimiento mínimo para la evaluación de la supervivencia de todos los sujetos aleatorizados en el análisis actualizado (20/09/2016) fue de aproximadamente 11,4 meses.

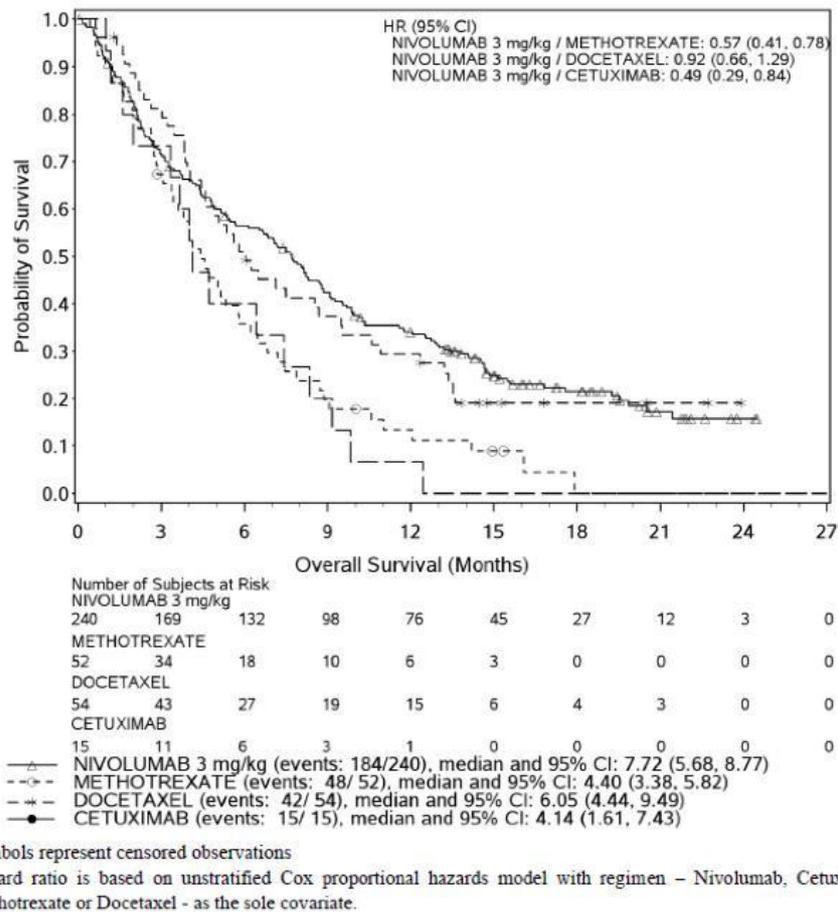


Figura 3. SG por subgrupos - Análisis septiembre de 2016 (extraída del informe EPAR)

En el análisis por subgrupos, en términos de SG, nivolumab presenta diferencias significativas respecto a cetuximab (HR 0,54; IC95% 0,30, 0,98) y metotrexato (HR 0,60; IC95% 0,41, 0,86), pero no frente a docetaxel (HR 0,92; IC95%, 0,66, 1,29). La diferencia observada entre nivolumab y cetuximab es mayor que frente a los otros y es, por tanto, la que más peso aporta en la diferencia observada entre el fármaco de estudio y el grupo comparador.

Se estratificaron los pacientes según hubiesen recibido o no cetuximab previamente. En aquellos que no lo recibieron nivolumab también presentó mejores resultados (HR 0,52; IC95% 0,35-0,77).

. El cuestionario EQ-5D es un instrumento genérico y estandarizado elaborado para describir y valorar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Consta de 2 partes: un sistema descriptivo EQ-5D y la Escala Visual Analógica (EVA). El sistema descriptivo EQ-5D comprende 5 dimensiones (movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor/malestar y ansiedad/depresión). En la escala EVA el individuo puntúa su salud entre dos extremos, que suele ser 0 y 10, peor y mejor estado de salud respectivamente. En nuestro caso se analizó la calidad de vida de los pacientes mediante el cuestionario EQ-5D-3L que divide cada una de las 5 dimensiones en tres niveles de respuesta: ausencia del problema, algún problema y problema a extremo. El grado de cumplimentación fue del 79.6% para el grupo de nivolumab y del 74.4% para el grupo de las terapias estándar. Se considera clínicamente significativo en la escala visual (EVA) un cambio de 7 puntos. Para el grupo nivolumab la percepción de dolor en la escala EVA prácticamente permanece invariable entre la semana 9 (5,1) y la semana 15 (5,3) mientras que para el grupo de las terapias estándar se observa un cambio significativo entre la semana 9 (-3,6) y la semana 15 (-11,5).

Se hizo un análisis exploratorio de la respuesta según status de HPV (+/-) en el 90,6% de pacientes con tumores de orofaringe mediante inmunohistoquímica de detección de p16 y según grado de expresión de PDL-1 diferenciándose < 1 %, ≥1%, < 5 %, ≥ 5%. Si bien en el análisis preespecificado se distinguen estas 4 categorías, en el análisis final solo se consideraron < 1% y ≥ 1%.

	Median OS, Months		Median PFS, Months		ORR, %	
	HR (95% CI)		HR (95% CI)		(95% CI)	
	Nivo	IC	Nivo	IC	Nivo	IC
PD-L1≥1%, p16+ (23 Nivo, 14 IC)	9.10	3.88	3.29	1.97	17.4	7.1
	0.56 (0.25, 1.25)		0.54 (0.25, 1.19)		(5, 38.8)	(0.2, 33.9)
PD-L1≥1%, p16- (19 Nivo, 16 IC)	9.56	6.37	3.15	3.22	26.3	0
	0.43 (0.20, 0.93)		0.60 (0.28, 1.29)		(9.1, 51.2)	(<0.1, 20.6)
PD-L1≥1%, p16 Unknown (46 Nivo, 31 IC)	5.65	4.70	2.10	1.91	13.0	0
	0.59 (0.36, 0.97)		0.56 (0.34, 0.95)		(4.9, 26.3)	(<0.1, 11.2)
PD-L1<1%, p16+ (24 Nivo, 10 IC)	9.10	6.39	1.94	2.22	16.7	0
	0.55 (0.25, 1.22)		0.84 (0.38, 1.82)		(4.7, 37.4)	(<0.1, 30.8)
PD-L1<1%, p16- (17 Nivo, 13 IC)	13.0	6.47	2.20	3.15	11.8	15.4
	0.53 (0.22, 1.27)		1.29 (0.61, 2.74)		(1.5, 36.4)	(1.9, 45.4)
PD-L1<1%, p16 Unknown (32 Nivo, 15 IC)	4.86	4.60	1.91	2.00	9.4	13.3
	1.43 (0.72, 2.88)		1.48 (0.73, 3.00)		(2, 25)	(1.7, 40.5)

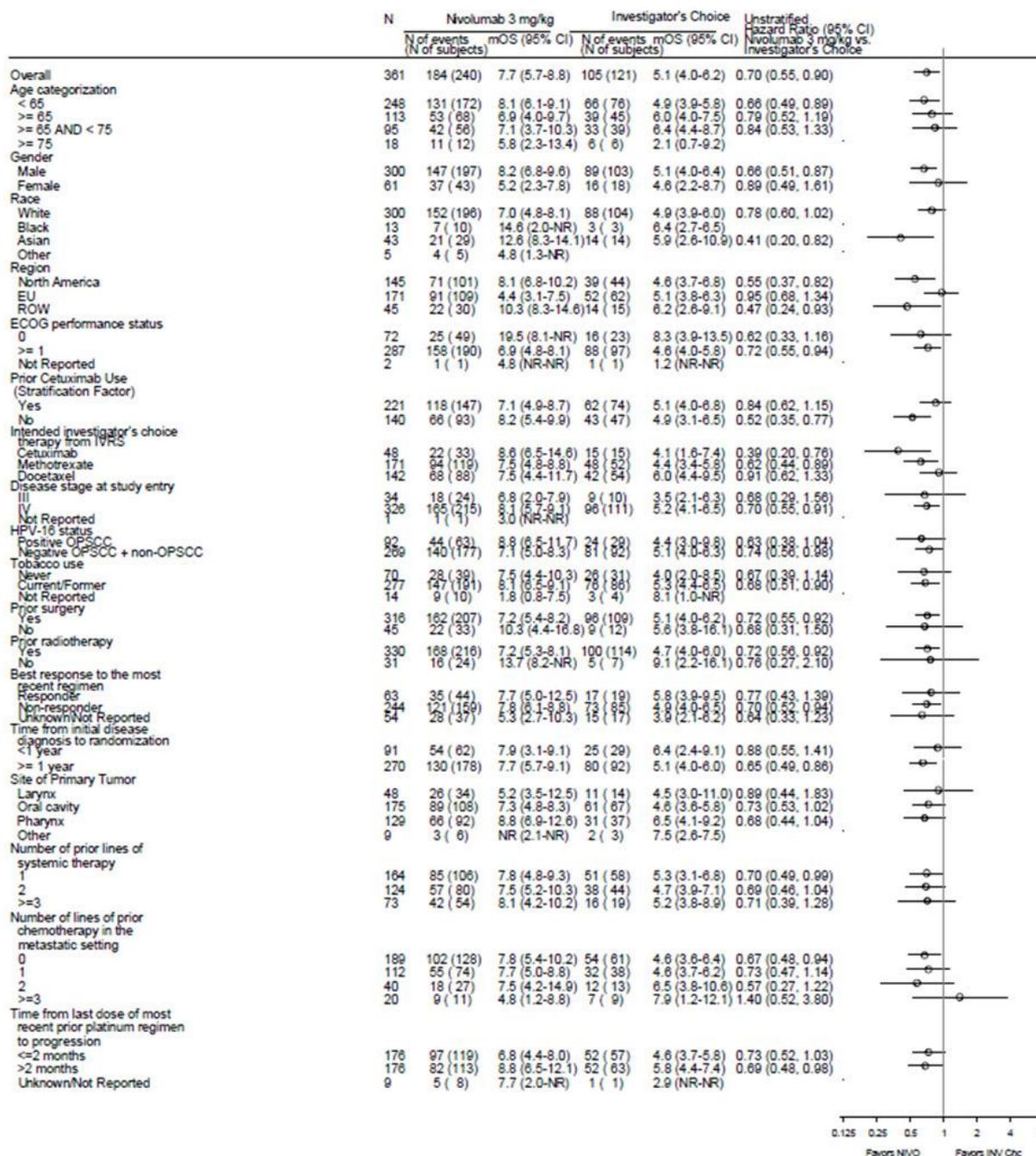
OS and PFS were estimated using Kaplan-Meier method.

HR (unstratified) is nivolumab over IC.

Confidence intervals for ORR were computed using the Clopper and Pearson method.

Source: Figure S.10.105 (OS), Figure Rap Q5.6 (PFS), and Appendix 16 (ORR) in Annex 3

Figura 4. Análisis exploratorio de respuesta según status de p16 y expresión de PDL-1³¹



HR is not computed for subsets (except age, race, region, and gender) with 20 or fewer subjects in total (across treatment groups). HRs are computed using unstratified Cox Proportional Hazards models with treatment as the sole covariate.

Figura 5. Análisis de subgrupos según variables estudiadas³¹.

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

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

Diseño

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado y abierto. La aleatorización se realizó de forma estratificada según recibieran terapia previa o no con cetuximab.

La variable principal fue la supervivencia global (SG), considerándose adecuada. Se incluyeron como variables secundarias la SLP y la respuesta global. El tamaño de muestra es adecuado para detectar diferencias en SG entre ambas ramas de tratamiento. El número de eventos ocurridos en la fecha de corte 20/09/2016 supera los 278 eventos que se requerían, según el diseño previo para detectar un HR = 0,66, lo que equivale a una mejora de la mediana de SG del 50%.

Seguimiento

El seguimiento de los pacientes es adecuado, realizando el análisis de la SG y de la SLP en la población con intención de tratar (240 pacientes en el grupo experimental y 121 pacientes en el grupo control).

Población

Ambas ramas de tratamiento estuvieron balanceadas. Dado que cetuximab está indicado en diferentes estadios de la enfermedad, así como representar una alternativa a nivolumab en enfermedad metastásica/recurrente refractaria a platinos, se estratificó la población según hubiesen recibido previamente cetuximab o no para asegurar la comparabilidad de los grupos.

Análisis

El análisis de eficacia se realizó por intención de tratar, incluyendo todos los pacientes que se sometieron a aleatorización, en 3 cortes distintos. Los pacientes que recibieron una o más dosis del fármaco del estudio se incluyeron en los análisis de seguridad.

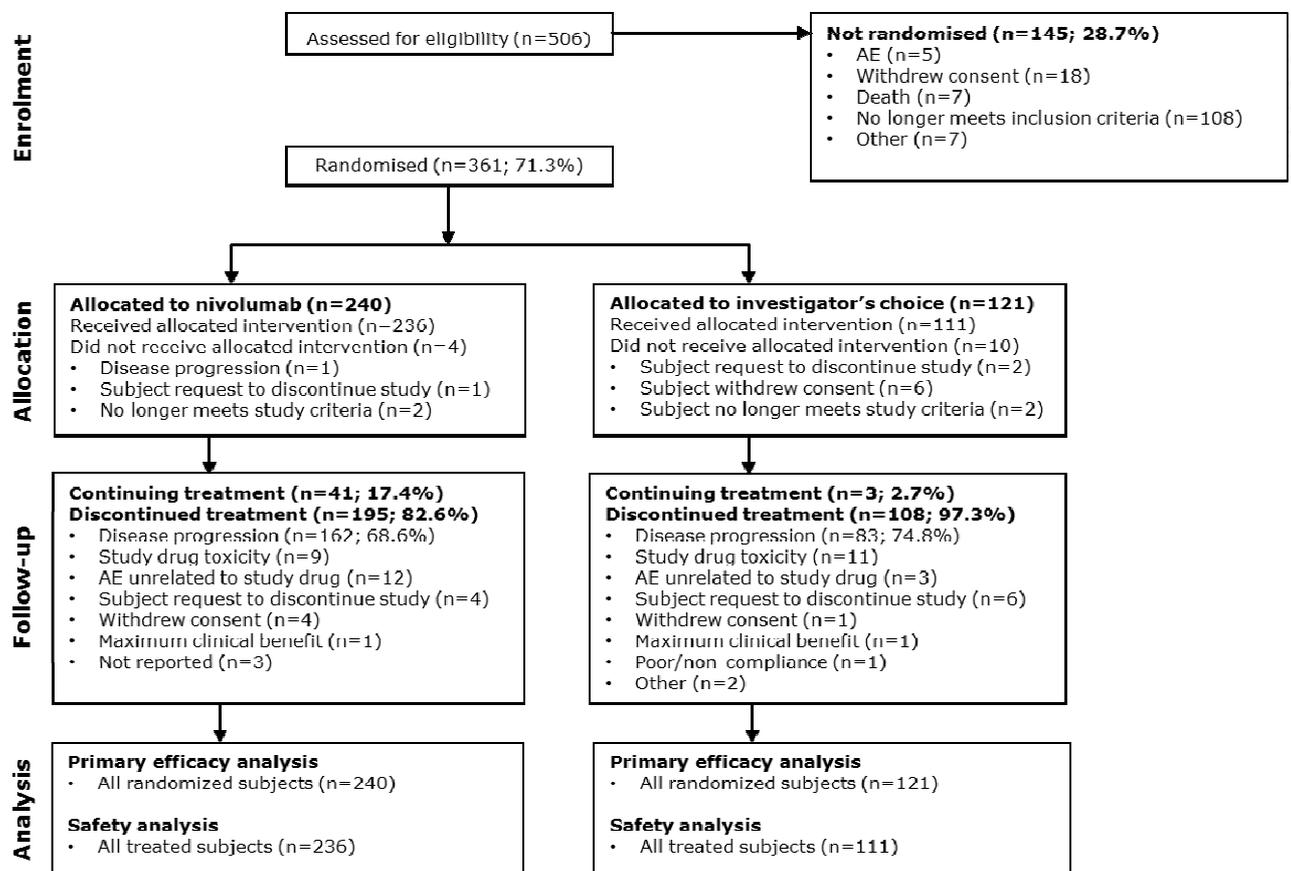


Figura 6. Diagrama de seguimiento de los pacientes incluidos en estudio Checkmate141³⁰

Tabla5. Evaluaciones del riesgo de sesgo			
Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J et al Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck (Checkmate 141). N Engl J Med. 2016 Nov 10; 375(19):1856-1867. Epub 2016 Oct 8 ³⁰ .			
Ítem	Descripción (cita)	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	“Los pacientes fueron asignados al azar a través de un sistema interactivo de reconocimiento de voz (IVRS)”.	Uso de un sistema de voz validado, probablemente realizada.	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	“Para la programación de la aleatorización se usó un sistema de aleatorización bloqueado”.	Método no detallado, probablemente no realizada.	Riesgo poco claro
Sesgo de realización			
Cegamiento de los participantes y del personal	“Estudio abierto”.	No tiene enmascaramiento. Evaluación centralizada y ciega por un comité independiente	Bajo riesgo
Sesgo de detección			
Cegamiento de los evaluadores	“La respuesta al tratamiento y la progresión de la enfermedad fue evaluada de manera ciega y centralizada por un comité revisor independiente” en el diseño del estudio.	-	Bajo riesgo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	“Un comité independiente revisó periódicamente los datos no ciegos”.	No tiene enmascaramiento.	Alto riesgo
Sesgo de desgaste			
Manejo de los datos de resultado incompletos	“La fecha de la última dosis de platino o la fecha de progresión puede ser incompleta. Si sólo falta el día, será imputado como el 1 de cada mes. Si falta el mes o el año se considerará que falta la fecha	-	Riesgo poco claro
Sesgo de notificación			
Notificación selectiva de resultados	Se comentan los resultados relevantes. Además, aportan apéndice suplementario.	-	Bajo riesgo

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

En SCCHN, aproximadamente el 50% de la población inicialmente tratada con intención curativa tendrá enfermedad refractaria o desarrollará enfermedad recurrente. Para estos pacientes, la tasa de supervivencia a 1 año es de 5-33% según diversas estimaciones con una SG media (mSG) de 6 a 9 meses. Los pacientes cuya enfermedad progresa dentro de los 6 meses de la terapia basada en platino (para la enfermedad localmente avanzada o metastásica), tienen un mal pronóstico.

El ensayo CHECKMATE141 muestra superioridad de nivolumab frente a metotrexato, docetaxel y cetuximab en cuanto a SG y TRO, sin embargo, no se observa esta superioridad en SLP. Estos resultados le han servido para obtener la indicación “como monoterapia para el tratamiento del cáncer de células escamosas de cabeza y cuello en adultos que progresan con o después de la terapia basada en platino “. Sin embargo, esto no se corresponde con los criterios de inclusión de los pacientes de dicho ensayo, para los que se especifica que hayan presentado progresión durante el tratamiento o en los 6 meses posteriores (es decir, pacientes refractarios a platino). Como ya se ha dicho, los pacientes no refractarios presentan mejor pronóstico y su tratamiento estándar, para los que puedan recibirlo, sería una combinación con platino, a la que se puede añadir cetuximab (cisplatino + 5-FU + cetuximab).

Tabla 6. Evaluación de aplicabilidad practica de los resultados del ensayo.	
SI/NO	JUSTIFICAR

¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	Si	Pacientes refractarios a platino < 6 meses tras última dosis no se recomienda retratar con este.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	Si	Aunque los resultados sobre la variable principal son significativos, su relevancia clínica es modesta.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	Si	SG, aparece como variable principal siendo de tipo final.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	Si	Se adapta.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	Si	No obstante, la indicación aprobada por la EMA no restringe el tratamiento con nivolumab a los criterios de inclusión del ensayo clínico.
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	Si	Estudio abierto (falta de enmascaramiento). Un comité independiente supervisó los datos, lo que aporta mayor fortaleza al estudio.

C. Relevancia clínica de los resultados

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

- El ensayo clínico demostró de forma significativa un incremento en la mediana de la SG en el grupo de nivolumab (HR progresión de la enfermedad o muerte, 0.71; IC95%, 0.55-0.90; p=0.0048) y en la tasa de supervivencia global las tasas de supervivencia global a 6 meses (56,5% vs 43%), a 12 meses (34% vs 19,7%), y a 18 meses (21,5% vs 8,3%). El HR es algo más discreto que el esperado (HR 0,66), con el cual se calculó el tamaño muestral. La relevancia clínica de la mejora parece modesta. Al observar las curvas, se ve que el beneficio no aparece en 1/3 de pacientes, los que presentan una mortalidad más rápida (fallecen en menos de 4 meses), y sería algo superior en los 2/3 restantes.
- La variable de SLP no presentó diferencias significativas, pero esto, disponiendo de resultados de SG, tiene una importancia escasa, y podría deberse a diferencias en la actividad antitumoral de la inmunoterapia y la quimioterapia.
 En el análisis por subgrupos, nivolumab podría presentar un mayor beneficio en SG respecto a cetuximab (HR 0,54; IC95%: 0,30, 0,98) y metotrexato (HR 0,60; IC95%: 0,41, 0,86), comparado con docetaxel (HR=0,92; IC95%, 0,66, 1,29). La p-interacción resulta significativa (p =0,03; obtenida mediante la calculadora de J Primo con la metodología expuesta por Altman y Bland en BMJ 2003). Este análisis debe tener un tratamiento distinto, pues más que subgrupos se trata de comparadores diferentes que incluso habrían justificado distintas ramas o estudios diferenciados. Por tanto, aun con la incertidumbre de la baja potencia estadística, lo cierto es que se confirma el beneficio en eficacia de nivolumab frente a cetuximab y metotrexato, pero no frente a docetaxel.
- También podrían existir diferencias de beneficio según el lugar del ensayo, con una p-interacción 0.026. En la población europea, la SG (HR 0,91 IC95%, 0,62, 1,33), no mostró beneficios, a diferencia de lo que ocurrió en EEUU (HR = 0,55 IC95% 0,37 – 0,82). El elevado número de subgrupos analizados – que aumenta la probabilidad de encontrar relaciones espúreas- y la falta de plausibilidad biológica que apoye dicho resultado, de nuevo arroja dudas sobre la diferencia y no aconsejan su aplicabilidad en la práctica clínica.
- Entre pacientes que recibieron o no tratamiento con cetuximab, se observó también una posible diferencia de beneficio, con p=0,06 para la interacción. Aunque pudiera tener una cierta plausibilidad biológica, la p de interacción dudosa y el elevado número de factores analizados hacen que la diferencia pueda deberse al azar, y resultar de nula aplicabilidad.

- El análisis por subgrupos entre pacientes que han dejado de fumar y pacientes que nunca han fumado muestra posibles diferencias en la SLP, pero no en la SG, por lo que el hallazgo no tiene mayor interés.
- El análisis según status de p16 y grado de expresión de PD-L1 no mostró diferencias con p de interacción $<0,1$. Por tanto, aunque las gráficas de SG puedan parecer diversas (figura 5), las diferencias de beneficio observadas son compatibles con el azar. Sería necesario un estudio confirmatorio con suficiente poder estadístico para valorar posibles diferencias.

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

Con las limitaciones de la población estudiada, no se puede concluir con fiabilidad suficiente que la presencia o expresión de PD-L1 ($\geq 1\%$) sea predictiva de buena respuesta del tratamiento con nivolumab en SCCHN. Por lo tanto, actualmente no hay disponible ningún tipo de prueba de cribado que permita seleccionar a los pacientes que se van a beneficiar más del tratamiento con nivolumab. Sí sería interesante identificar al tercio de pacientes con supervivencia esperada menor de 4 meses, que no obtendrían beneficio en eficacia con el fármaco, si bien podrían obtener un beneficio en seguridad si la alternativa es una quimioterapia de elevada toxicidad.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

En fecha 17/04/2017 se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed con filtros de Clinical Queries para revisiones sistemáticas, utilizando como descriptor [nivolumab and head and neck cancer], obteniéndose ningún resultado en la categoría de revisiones sistemáticas.

5.3. b Comparaciones indirectas (CCII)

5.3. b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

No procede

5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

No procede

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

-NCCN (2017): Recomiendan tratar con el mejor tratamiento de soporte, incluir en algún ensayo clínico o tratar con agentes quimioterápicos simples: docetaxel, 5-FU, metotrexato, cetuximab, ifosfamida, bleomicina, gemcitabina, capecitabina, y vinorelbina y, especifica el uso de afatinib, pembrolizumab y nivolumab si existe progresión durante o tras régimen basado en platino, considerando a este último como categoría 1. Sin embargo, no establecen un límite temporal de progresión en menos de 6 meses tras la quimioterapia, como prefija el ensayo clínico³¹.

-SEOM (2017): Recomiendan considerar la inmunoterapia (nivolumab o pembrolizumab, con grado de evidencia IA) en segunda línea o la combinación ERBITAX (docetaxel +cetuximab) si hay progresión dentro de los 6 meses tras la última dosis de platino. Si no es posible tratar con inmunoterapia considerar usar agentes quimioterápicos simples (taxanos, metotrexato, cetuximab o gemcitabina.³²

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

-IPT: No se dispone aún del documento de posicionamiento terapéutico por parte de la AEMPS.

-EPAR (abril 2017): En el estudio CHECKMATE141 los pacientes recibieron nivolumab hasta progresión, intolerancia o muerte, dentro de los 6 meses. Un 20 % de los pacientes a pesar de un PS 0-1 tuvieron un pronóstico menor de 2 meses.

En el análisis por subgrupos nivolumab muestra una mejor efectividad en el aumento de la SG de 7,7 meses respecto a cetuximab (4,14 meses, HR 0.54; 95% CI: 0.30, 0.98) y metotrexato (4,40 meses, HR 0.60; 95% CI: 0.41, 0.86), comparado con docetaxel (6,05 meses, HR=0.92; 95% CI: 0.66, 1.29). Durante los 3 primeros meses fallecieron el 28,3% en el brazo de nivolumab frente al 18,5 % del brazo de docetaxel. Un análisis *post-hoc* univariado para investigar factores asociados con mejor supervivencia de 3 meses para docetaxel en lugar de nivolumab sugiere que pacientes con PS =1, que hayan recibido < 3 líneas de tratamiento (especial 2), rápida progresión ≤ 4 meses, no respondedores completos a las terapias anteriores y ex fumadores, tienen una mejor probabilidad de sobrevivir 3 meses con docetaxel.

Conclusiones sobre eficacia clínica: nivolumab demostró una mejora en la SG en comparación con la mejor opción del investigador en la población general en el único estudio pivotal. Sin embargo, un análisis detallado de estos datos muestra que esta eficacia adicional podría ser limitada o incluso no estar presente en ciertos subgrupos³¹.

5.4.3 Opiniones de expertos

- **Nivolumab for Squamous-Cell Cancer of Head and Neck; Bins et al** en carta al editor creen que no es correcto concluir que nivolumab sea superior a los tres fármacos estudiados ya que frente a docetaxel observan diferencias significativas en la SG modestas. Convendría, concluyen, aumentar el número de pacientes tratados con docetaxel para poder compararlo con mayor robustez³³.

- Se dispone del documento de consulta (*Appraisal consultation document*) del **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**, publicado en Octubre de 2017, en el que propone la inclusión de Nivolumab en el Cancer Drug Fund como tecnología *end-of-life* ampliando por tanto los márgenes de coste/utilidad hasta 50,000 £/QALY³³.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

La evaluación de la seguridad se basa en datos del ensayo pivotal fase III. Además, se utilizan los datos incluidos en el informe EPAR de la EMA y en la ficha técnica de nivolumab.

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

Según los datos agrupados de los ensayos clínicos de nivolumab a 3 mg/kg en monoterapia en los diferentes tumores, los eventos adversos (EA) más frecuentes fueron fatiga (34%), erupción cutánea (19%), prurito (14%), diarrea (13%), náuseas (13%) y disminución del apetito (10%)

En el ensayo fase III (CHECKMATE141), se notificaron EAs de cualquier grado (independientemente de la causalidad) en 139 de los 236 pacientes (58.9%) tratados con nivolumab y en 86 de los 111 (77.5%) tratados con terapias estándar (RAR 18,58 IC95% 9,28-29,13 %). De grado 3 ó 4 fueron notificadas 13.1% vs 35.1% respecto al brazo de terapias estándar.

El evento más frecuente de grado 3 o 4 fue la fatiga en el grupo de nivolumab (5 pacientes, 2,1%) y la neutropenia en el grupo de terapias estándar (8 pacientes; 7,2%). Hubo un menor número de muertes en el grupo nivolumab (77,5%, 183/236 sujetos) en comparación con el grupo de terapias estándar (86,5%, 96/111 sujetos), siendo la mayoría debidas a la progresión de la enfermedad en ambos grupos. Se notificaron 2 muertes relacionadas con nivolumab (una neumonitis de grado 3 y una hipercalcemia de grado 5), y 1 muerte relacionada con docetaxel (neumonía grado 5).

77 de los 236 pacientes tratados con nivolumab (32,6%) tuvieron retrasos en la dosis, frente a 56 de los 111 pacientes tratados con terapias estándar (50,4%) Un total de 28 de los 111 pacientes en el grupo de terapias estándar (25,2%) presentaron al menos una reducción de la dosis, mientras que las reducciones de dosis no se permitieron con nivolumab.

La mayoría de los pacientes (55.9%; 132/236) se expusieron a nivolumab menos de 3 meses; el 44.1% (104/236) se expusieron más de 3 meses, 25.0% (59/236) y 11.4% (27/236) se expusieron ≥ 6 y ≥ 12 meses respectivamente. La mediana de duración del tratamiento en ambos casos fue 1.9 meses.

La mayoría (82,2%) de los sujetos tratados en el grupo de nivolumab recibieron $\geq 90\%$ de la dosis planificada, similar a la frecuencia de cetuximab (84,6%) y superior a docetaxel (67,3%) y metotrexato 50,0 %.

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos frente al global del brazo de tratamiento de terapias estándar.

Tabla 7. Resultados de seguridad. Referencia: Ferris RL, Llumenschein G Jr, Fayette J et al nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck (Checkmate 141). N Engl J Med. 2016 Nov 10; 375(19):1856-1867. Epub 2016 Oct 8. (30)

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Nivolumab (N=236)	Terapias estándar (N=111)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)
De cualquier grado (>5%)					
- Todos los EA de cualquier grado	58,9%	77.5%	18,58 (9,28- 29,13%)	P<0,05	5 (3 - 11)
- Fatiga	14%	17,1%	-	ns	-
- Náuseas	8,5%	20,7%	12,25 (3,3 -20,01 %)	p<0,05	8 (5 - 30)
- Prurito	7,2%	- %	-	-	-
- Diarrea	6,8%	13,5%	6,73 (-1,28 -13,22%)	p<0,05	15 (8 -78)
- Disminución del apetito	7,2%	7,2%	-	ns	-
- Erupción	7,6%	4,5%	-	ns	-
- Anemia	5,1%	16,2%	11,13 (2,88 – 17,87%)	p<0,05	9 (6 -35)
- Vómitos	3,4 %	7,2 %	-	ns	-

- Astenia	4,2 %	14,4%	10,18 (2,22 – 16,5 %)	p<0,05	10 (6 -45)
- Piel Seca	3 %	9 %	6,04 (-0,91 – 11,09 %)	p< 0,05	17 (9 -110)
- Estomatitis	2,1%	9 %	6.89 (0 – 11.78%)	p< 0,05	15 (-∞ -8)
- Pérdida peso	1,7 %	5,4 %	-	ns	-
- Mucositis	1,3%	12,6 %	11.34 (3.84 – 16.84 %)	p< 0.05	8 (6 – 26)
- Neuropatía periférica	0,4 %	6,3 %	5.88 (-0.27 -9.64%)	p< 0.05	17 (-372 -10)
- Alopecia	0 %	12,6 %	-	-	-
- Neutropenia	0 %	8,1 %	-	-	-
Grado 3 o 4					
-Todos los EA grado 3 o 4	13,1%	35,1%	22,03 (12,03 -31,6 %)	p< 0.05-	5 (3 - 8)
- Fatiga	2,1%	2,7%	-	ns	-
- Anemia	1,3%	4,5%	-	ns	-
- Astenia	0,4%	1,8%	-	ns	-
- Estomatitis	0,4%	2,7%	-	ns	-
- Erupción	0%	0,9%	-	ns	-
- Anemia	1,3%	4,5 %	-	ns	-
- Neutropenia	0%	7,2 %	-	-	-

(*) RAR y NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05

El perfil de seguridad observado del nivolumab es consistente con el perfil de seguridad de la monoterapia con nivolumab previamente observado en otros tipos de tumores, y no se identificaron nuevos riesgos además de los identificados en estudios previos en otras indicaciones.

Se informó que 13 pacientes (8,8%) presentaron anticuerpos positivos tras la administración de nivolumab de los cuales 1 sujeto tuvo anticuerpos neutralizantes positivos. Ningún sujeto fue considerado positivo persistente.

En un análisis del perfil de seguridad más detallado observamos diferencias en la incidencia de anemia grado 3-4 de las terapias estándar donde se encontraron un 4,5 % frente al 1,3 % de nivolumab. Asumiendo que la totalidad de las anemias notificadas fueran ocasionadas por docetaxel resultaría una RAR = 3,2 % (IC95% -0,9% -7,3%) y un NNH de 31 (IC95% -112 - 14), por tanto, no podemos descartar que las diferencias sean debidas al azar.

Reacciones adversas seleccionadas:

En los datos agrupados de nivolumab 3 mg/kg en monoterapia para melanoma, cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), carcinoma de células renales y Linfoma de Hodgkin clásico de las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron: fatiga (32%), erupción cutánea (18%), prurito (13%), diarrea (13%) y náuseas (13%).

Neumonitis inmunorrelacionada. La incidencia de neumonitis, incluida la enfermedad pulmonar intersticial e infiltración pulmonar, fue 3,1% (62/1991). La mayoría de los casos fueron de Grado 1 ó 2 de gravedad notificados en un 0,7% (13/1991) y 1,7% (34/1991) de los pacientes respectivamente. Se notificaron casos de Grado 3 y 4 en 0,7% (14/1991) y <0,1% (1/1991) de los pacientes respectivamente. No se notificaron casos de Grado 5 en estos ensayos. La mediana hasta su aparición fue de 3,5 meses (rango: 0,0-19,6). La resolución se produjo en 50 pacientes (80,6%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 5,3 semanas (rango: 0,1+ -53,1+); + indica una observación censurada.

Colitis inmunorrelacionada. La incidencia de diarrea, colitis o deposiciones frecuentes fue 13,3% (264/1991). La mayoría de los casos fueron de Grado 1 ó 2 de gravedad notificados en un 8,9% (178/1991) y 2,9% (58/1991) de los pacientes respectivamente. Se notificaron casos de Grado 3 en 1,4% (28/1991) de los pacientes. No se notificaron casos de Grado 4 ó 5 en estos ensayos. La mediana hasta su aparición fue de 1,5 meses (rango: 0,0-20,9). La resolución se produjo en 233 pacientes (89,6%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 1,9 semanas (rango: 0,1-88,3+).

Hepatitis inmunorrelacionada. La incidencia de anomalías en las pruebas de función hepática fue 6,9% (137/1991). La mayoría de los casos fueron de Grado 1 ó 2 de gravedad notificados en un 3,8% (75/1991) y 1,3% (25/1991) de los pacientes respectivamente. Se notificaron casos de Grado 3 y 4 en 1,5% (30/1991) y 0,4% (7/1991) de los pacientes respectivamente. No se notificaron casos de Grado 5 en estos ensayos. La mediana hasta su aparición fue de 1,9 meses (rango: 0,0-18,7). La resolución se produjo en 102 pacientes (75%) con una mediana del tiempo hasta la resolución de 5,4 semanas (rango: 0,1-82,6+).

Nefritis inmunorrelacionada e insuficiencia renal. En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de nefritis o insuficiencia renal fue 3,0% (59/1991). La mayoría de los casos fueron de Grado 1 ó 2 de gravedad notificados en un 1,7% (34/1991) y 0,8% (15/1991) de los pacientes respectivamente. Se notificaron casos de Grado 3 y 4 en un 0,5% (9/1991) y <0,1% (1/1991) de los pacientes respectivamente. No se notificaron casos de nefritis o insuficiencia renal de Grado 5 en estos ensayos. La mediana hasta su aparición fue de 2,3 meses (rango: 0,0-18,2). La resolución se produjo en 35 pacientes (61,4%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 11,1 semanas (rango: 0,1+ -77,1+)

Endocrinopatías inmunorrelacionadas. La incidencia de trastornos en la función tiroidea, incluyendo hipotiroidismo o hipertiroidismo, fue 8,7% (173/1991). La mayoría de los casos fueron de Grado 1 ó 2 de gravedad notificados en un 3,6% (72/1991) y 5,0% (99/1991) de los pacientes respectivamente. Se notificaron casos de Grado 3 de alteraciones de la función tiroidea en 0,1% (2/1991) de los pacientes. Se notificaron hipofisitis (1 caso de Grado 1, 1 caso de Grado 2 y 3 casos de Grado 3), insuficiencia suprarrenal (1 caso de Grado 1, 5 casos de Grado 2 y 4 casos de Grado 3), diabetes mellitus (1 caso de Grado 2) y cetoacidosis diabética (2 casos de Grado 3). No se notificaron casos de Grado 4 ó 5 en estos ensayos. La mediana hasta la aparición de estas endocrinopatías fue de 2,8 meses (rango: 0,0-14,0). La resolución se produjo en 86 pacientes (46%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 44,1 semanas (rango: 0,4-96,1+).

Reacciones adversas cutáneas inmunorrelacionadas. La incidencia de erupción cutánea fue 26,7% (532/1991). La mayoría de los casos fueron de Grado 1 de gravedad notificados en un 20,7% (412/1991) de los pacientes. Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 en 5,0% (100/1991) y 1,0% (20/1991) de los pacientes respectivamente. No se notificó ningún caso de Grado 4 ó 5 en estos ensayos. La mediana hasta su aparición fue de 1,4 meses (rango: 0,0-17,2). La resolución se produjo en 326 pacientes (62,1%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 16,1 semanas (rango: 0,1-113,7+)

Reacciones a la perfusión. La incidencia de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión fue 5,4% (108/1991), incluyendo 5 casos de Grado 3 y 2 casos de Grado 4.

6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

Nivolumab-cetuximab / docetaxel / metotrexato (ver punto 6.1b)

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

-Evaluaciones previas por organismos independientes:

-Se dispone del documento de consulta (Appraisal consultation document) del **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**, publicado en marzo de 2017, en el que no identifican nuevas reacciones adversas destacables. Observan una mejora en la calidad de vida respecto a la quimioterapia habitual, especialmente docetaxel.

-Opiniones de expertos:

-**González-Rodríguez et al** en carta al director consideran inapropiado el uso de términos ambiguos para notificar una misma reacción adversa "hipofisitis" ya que contribuye al infradiagnóstico o sobre diagnóstico de eventos adversos autoinmune relacionados con el sistema endocrino.

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

Embarazo

No hay datos relativos al uso de nivolumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad embriofetal. Se sabe que la IgG4 humana atraviesa la barrera placentaria, y nivolumab es una IgG4; por tanto, nivolumab tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo. No se recomienda el uso de nivolumab durante el embarazo ni en las mujeres en edad fértil que no estén evitando el embarazo con un medio eficaz, a menos que el beneficio clínico supere el posible riesgo. Se deben evitar el embarazo con medios eficaces, al menos hasta los 5 meses siguientes a la última dosis de nivolumab.

Lactancia

Se desconoce si nivolumab se excreta en la leche materna. Puesto que muchos medicamentos, incluidos sus metabolitos, se excretan a través de la leche materna, no se puede excluir el riesgo para los recién nacidos/lactantes. Se debe tomar una decisión acerca de interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con nivolumab, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se han realizado estudios que evalúen el efecto de nivolumab sobre la fertilidad. Por tanto, se desconoce el efecto de nivolumab sobre la fertilidad masculina y femenina.

Precauciones en pediatría

No se ha establecido la seguridad y eficacia de nivolumab en menores de 18 años.

Precauciones en ancianos

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años). Los datos de los pacientes con 75 años de edad o mayores son demasiado limitados para sacar conclusiones.

Precauciones en Insuficiencia Renal

De acuerdo con un análisis farmacocinético de la población, no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Precauciones en Insuficiencia Hepática

De acuerdo con un análisis farmacocinético de la población, no se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Precauciones en poblaciones especiales

Se excluyeron del ensayo pivotal los pacientes con antecedentes previos o actuales de metástasis cerebrales, enfermedad autoinmune activa, o situación clínica que requiriera inmunosupresión sistémica. Ante la ausencia de datos, nivolumab se debe utilizar con precaución en estas poblaciones, después de valorar cuidadosamente el potencial riesgo/beneficio de forma individual.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Interacciones

No se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas. Dado que los anticuerpos monoclonales no se metabolizan por las enzimas del citocromo P450 u otras enzimas metabolizadoras de medicamentos, no se prevé que ni la inhibición ni la inducción de estas enzimas por medicamentos administrados de forma conjunta afecte a la farmacocinética de nivolumab.

Se debe evitar la utilización de corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores, antes de comenzar tratamiento con nivolumab, debido a su interferencia potencial con la actividad farmacodinámica. Sin embargo, se pueden usar corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores después de comenzar el tratamiento con nivolumab para tratar las reacciones

adversas inmunorrelacionadas. Los resultados preliminares muestran que la inmunosupresión sistémica después del comienzo del tratamiento con nivolumab no parece excluir la respuesta de nivolumab.

Reacciones a la perfusión

Se han notificado reacciones graves a la perfusión en los ensayos clínicos. En caso de una reacción a la perfusión grave o que pueda resultar potencialmente mortal, nivolumab se debe interrumpir y se debe administrar tratamiento médico adecuado. Los pacientes con reacciones a la perfusión leve o moderada pueden recibir nivolumab con una estrecha monitorización y uso de premedicación de acuerdo a las guías locales de tratamiento profiláctico de las reacciones a la perfusión.

Monitorización de efectos adversos

Nivolumab se asocia con reacciones adversas inmunorrelacionadas. Se debe hacer un seguimiento continuo de los pacientes (como mínimo hasta 5 meses después de la última dosis), ya que se puede producir una reacción adversa con nivolumab en cualquier momento durante o después de la suspensión del tratamiento.

Para sospechas de reacciones adversas inmunorrelacionadas, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar esta etiología o excluir otra causa. De acuerdo a la gravedad de las reacciones adversas, nivolumab se debe suspender y se deben administrar corticosteroides. Si se emplea inmunosupresión con corticosteroides para tratar una reacción adversa, se debe iniciar una reducción progresiva de la dosis de al menos 1 mes de duración en cuanto se observe mejoría. Una disminución rápida de la dosis puede provocar un empeoramiento o recurrencia de la reacción adversa. Se debe añadir tratamiento inmunosupresor sin corticosteroides si se observa un empeoramiento o no se produce una mejoría.

Nivolumab no se debe reanudar mientras el paciente esté recibiendo dosis inmunosupresoras de corticosteroides u otro tratamiento inmunosupresor. Se deben utilizar antibióticos profilácticos para prevenir la aparición de infecciones oportunistas en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor.

Nivolumab se debe suspender de forma permanente si se produce cualquier reacción adversa inmunorrelacionada grave recurrente y ante cualquier reacción adversa inmunorrelacionada que pueda ser potencialmente mortal.

Se debe realizar monitorización de signos y síntomas de:

- **Neumonitis inmunorrelacionada:** los pacientes se deben monitorizar en cuanto a los signos y síntomas de neumonitis, tales como cambios radiográficos (p. ej., opacidades focales vitrales, en la base, infiltrados en parches), disnea e hipoxia. Se deben descartar etiologías infecciosas o relacionadas con la enfermedad.
- **Colitis inmunorrelacionada:** los pacientes se deben monitorizar en relación a su diarrea y a otros síntomas relacionados con la colitis, como dolor abdominal y presencia de moco o sangre en las heces. Se deben descartar etiologías infecciosas o relacionadas con la enfermedad.
- **Hepatitis inmunorrelacionada:** los pacientes se deben monitorizar para la detección de signos y síntomas de hepatitis, tales como elevaciones de transaminasas y bilirrubina total. Se deben descartar etiologías infecciosas o relacionadas con la enfermedad.
- **Nefritis inmunorrelacionada o insuficiencia renal:** los pacientes se deben monitorizar para la detección de signos y síntomas de nefritis e insuficiencia renal. La mayoría de los pacientes presentan un aumento asintomático de la creatinina sérica. Se deben descartar etiologías infecciosas o relacionadas con la enfermedad.
- **Endocrinopatías inmunorrelacionadas:** se han observado endocrinopatías graves, incluyendo hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipofisitis, diabetes mellitus, y cetoacidosis diabética asociadas al tratamiento con nivolumab. Los pacientes se deben monitorizar para la detección de signos y síntomas de endocrinopatías y para

evaluar los cambios en la función tiroidea. Los pacientes pueden presentar fatiga, cefalea, cambios en el estado mental, dolor abdominal, hábitos intestinales inusuales e hipotensión o síntomas no específicos que pueden parecerse a otras causas como metástasis cerebrales u otra enfermedad subyacente. A menos que otra etiología alternativa se haya identificado, los signos y síntomas de endocrinopatías se deben considerar inmunorrelacionados.

- **Erupción cutánea inmunorrelacionada:** se ha observado erupción cutánea grave con el tratamiento con nivolumab que puede ser inmunorrelacionada. Nivolumab se debe suspender si se producen erupciones cutáneas de grado 3 y suspenderse definitivamente con erupciones cutáneas de grado 4. Se debe actuar con precaución, cuando se considere el uso de nivolumab en un paciente que haya experimentado previamente reacciones adversas cutáneas graves o que pueda resultar potencialmente mortal para la vida en un tratamiento previo con otros medicamentos anticancerígenos inmunostimuladores.

Pacientes con dietas bajas en sodio

Cada ml de este medicamento contiene 0,1 mmol (ó 2,5 mg) de sodio, lo que se debe tener en cuenta a la hora de tratar a pacientes con dietas pobres en sodio.

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

Para realizar los cálculos de coste de tratamiento se han empleado las medianas de duración de tratamiento del ensayo clínico CHECKMATE141 para nivolumab (1,9 meses), cetuximab (1,6 meses), metotrexato (1,6 meses) y docetaxel (2 meses). Se ha supuesto un paciente de 70 kg de peso y 170 cm de estatura media, lo que resulta una superficie corporal de 1,81 m² (Formula de Dubois y Dubois). Se considera máximo aprovechamiento de los viales.

Tabla8.Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s				
	Medicamento			
	Nivolumab (Opdivo®)	Cetuximab (Erbix®)	Metotrexato genérico	Docetaxel genérico
Precio unitario (PVL+IVA) *	Vial 100 mg = 1482 € Vial 40 mg = 592,8 €	Vial 100 mg = 200€	Vial 50 mg = 1,6 €	Vial de 20 mg = 45,73 €
Posología	Nivolumab 3 mg/kg IV cada 2 semana	1 vez/ semana. Primera dosis 400mg/ m ² y las posteriores de 250 mg / m ²	40 mg / m ² / semana	30 mg / m ² / semana**
Coste / día	227,24 €/ día	1ª día: 1.448 € 129,28 € / día	2,31 €/ día	17,73 €/ día
Coste tratamiento completo	12.952,68 €	7.524,16 €	110,88 €	1063,8 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	-	- 5.428,52€	-12.936,8€	11.888,48 €

*No incluido el descuento del 7,5% aplicable según RD 8/2010. Precios publicados diciembre 2017.
 ** Los costes se calcularon según esta pauta, si bien se permitieron los aumentos de dosis hasta 40 mg / m² / semana.

Si realizamos un análisis de sensibilidad suponiendo un coste menor de nivolumab por posibles ofertas, el coste incremental sería el descrito en la tabla 9.

Tabla 9. Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s. Análisis de sensibilidad.				
	medicamento			
	Nivolumab (Opdivo®)	Cetuximab (Erbix®)	Metotrexato genérico	Docetaxel genérico
Precio unitario (PVL+IVA) *	Vial 100 mg = 991,12 € Vial 40 mg = 396,44 €	Vial 100 mg = 200€	Vial 50 mg = 1,6 €	Vial de 20 mg = 45,73 €
Posología	Nivolumab 3 mg/kg IV cada 2 semana	1 vez/ semana. Primera dosis 400mg/ m ² y las posteriores de 250 mg / m ²	40 mg / m ² / semana	30 mg / m ² / semana
Coste / día	158,57 €/ día	1ª día: 1.448 € 129,28 € / día	2,31 €/ día	17,73 €/ día
Coste tratamiento completo	9038,49 €	7524,42 €	15,88 €	1064,20 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	-	- 1514,07 €	- 9022,61 €	- 7974,29 €

*No incluido el descuento del 7,5% aplicable según RD 8/2010.

7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

Se dispone del documento de consulta del NICE con los comentarios referentes al estudio farmacoeconómico presentado por la empresa en el que se compara nivolumab con cetuximab, metotrexato y docetaxel. En este modelo se utilizó el coste de nivolumab sin descuentos comerciales, ya que la empresa no los proporcionó. Los resultados de Coste Eficacia Incremental (CEI) presentados por la compañía y modificados por el grupo revisor (ERG) se presentan en la tabla.

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

Los datos se presentan desagregados para la comparativa nivolumab frente a cetuximab, docetaxel y metotrexato.

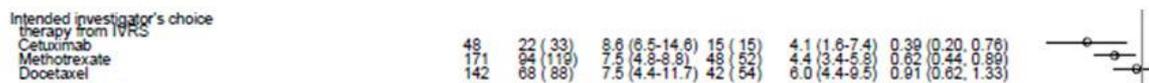


Tabla 10. Coste Eficacia Incremental (CEI). Análisis de sensibilidad.							
Variable evaluada	Fármaco comparado	Eficacia de nivolumab	Eficacia de Terapias estándar	Diferencia de eficacia (IC95%)	Coste incremental	CEI (IC95%)	
	Cetuximab	8,6 meses	4,1 meses	8,6 – 4,1= 4,5 meses	1.514,07 €	3.984,39 € / año ganado	

Ferris et al.	SG	Metotrexato	7,5 meses	4,4 meses	7,5 - 4,4 = 3,1 meses	9.022,61 €	36.090,44 € / año ganado
		Docetaxel	7,5 meses	6 meses	7,5 - 6 = 1,5 meses	-	

*No procede calcular CEI de nivolumab frente a docetaxel porque no hay diferencia estadísticamente significativa.

Según los datos del estudio CHECKMATE141, el coste del tratamiento por cada año de vida ganado puede variar desde 3.984,39 € / año ganado hasta 36.090,44 € / año ganado.

Hay que tener en cuenta que los datos de CEI obtenidos de nivolumab frente a cetuximab son poco fiables debido a que el número de pacientes incluidos es pequeño.

El análisis de coste incremental de las diferencias encontradas en la incidencia de eventos adversos (EA) grado 3-4 de un 35.1% para el grupo de terapias estándar frente al 13.1% de nivolumab, arroja un incremento que puede variar desde 7.570,35€ / por cada EA de grado 3-4 evitado a 45.113,05 € / EA de grado 3-4 evitado.

Tabla 11. Coste-Seguridad Incremental (CSI). Incidencia de eventos adversos (EA) grado 3-4.							
Referencia	Tipo de resultado	Fármaco comparado	Nivolumab	Terapia estándar	NNH (IC 95%)	Coste incremental	CSI (IC95%)
Ferris et al.	Eventos adversos (EA) grado 3-4	Cetuximab	13.1%	35,1%	5 (3 - 8)	1,514,07€	7.570,35€/EA grado 3-4 evitado
		Metotrexato				9,022,61€	45.113,05 €/EA grado 3-4 evitado
		Docetaxel				7,974,29€	39.871,45 € / EA grado 3-4 evitado

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

Se seleccionaron aquellos pacientes del ámbito asistencial del Hospital Universitario de Puerto Real (Cádiz) con tumores de cabeza y cuello que no estuvieran en tratamiento con platino desde 01/01/2016 hasta 31/12/2016 de estos se seleccionaron aquellos que recibieron alguna línea previa de platinos.

Tabla 12. Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual en conjunto:					
Nº anual de pacientes	Fármaco	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
18	Cetuximab	1514,07€	0, 2 años (2,4 meses)	27.253,26 €	3,6
	Metotrexato	9022,61€		162.406,98 €	
	Docetaxel	7974,29 €		143.537,22 €	

Se estima que durante un año serán tratados un total de 18 pacientes con el nuevo fármaco. El coste anual adicional para el hospital será de 27.253,26 euros, 162.406.98 euros o 143.537,22 euros dependiendo de la alternativa comparada. El número estimado de pacientes supervivientes en un año será de 3 a 4 pacientes.

18	Cetuximab	1514,07€	(0.37 años) 4.5 meses	27.253,26 €	6.6
	Metotrexato	9022,61€	(0.26 años) 3.1 meses	162.406,98 €	4.7
	Docetaxel	7974,29€	(0.13 años) 1.5 meses	143.537,22 €	2.3

En el análisis de sensibilidad del número estimado de pacientes supervivientes en un año será de 6 pacientes respecto a cetuximab, 2 pacientes respecto a docetaxel y 4 pacientes respecto a metotrexato.

Según la encuesta *Globocan* en España se estimaron unos 9160 pacientes anuales con cáncer de cabeza y cuello agrupados en cáncer de cavidad oral, nasofaringe, otros diagnóstico faringe y laringe del total de la población española que contaba en aquel año con 46.818.216 habitantes (Datos del año 2012). De los cuales podemos asumir que 2/3 partes de los diagnosticados serán tratados con quimioterapia basada en platino y un 50% será refractario al mismo. Es decir que aproximadamente un total 3053 pacientes serán candidatos a recibir Nivolumab en España. Teniendo en cuenta que el HUPR abarca un área asistencial de aproximadamente 500.000 personas, resultaría un escenario superior de aproximadamente 30 pacientes.

Tabla 13. Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual en conjunto:

Nº anual de pacientes	Fármaco	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
30	Cetuximab	1514,07€	0, 2 años (2,4 meses)	45.422,1 €	6
	Metotrexato	9022,61€		270.678,3 €	
	Docetaxel	7974,29 €		239.228,7 €	

Según este análisis se estima que durante un año serán tratados un total de 30 pacientes con el nuevo fármaco. El coste anual adicional para el hospital será de 45.422,1 euros, 270.678.3 euros o 239.228.7 euros dependiendo de la alternativa comparada. El número estimado de pacientes supervivientes en un año será de 6 pacientes.

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

No procede.

7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

Según la encuesta *Globocan* en España se estimaron unos 9160 pacientes anuales con cáncer de cabeza y cuello agrupados en cáncer de cavidad oral, nasofaringe, otros diagnóstico faringe y laringe. (Datos del año 2012).

En el diagnóstico inicial, aproximadamente un 90% de los tumores de cabeza y cuello son escamosos, lo que reduce la cifra inicial de 9.160 a 8.244 pacientes. Un tercio de los se presentan con estadio temprano (33%, estadio I / II), mientras que la mayoría presenta una enfermedad localmente avanzada (52-60%), estadio III / IV-A / IV-B. Sólo una pequeña minoría presenta inicialmente una enfermedad metastásica (~ 10%, estadio IV-C). Podemos asumir que 2/3 partes de los diagnosticados serán tratados con quimioterapia basada en platino, de los cuales aproximadamente el 50% de la población inicialmente tratada con intención curativa tendrá enfermedad refractaria o desarrollará enfermedad recurrente. En total resultan **2748 pacientes** en todo el territorio nacional.

Suponiendo que el coste medio del tratamiento, suponiendo 2 meses aproximado de duración de tratamiento medio, supone unos 12.952,68 € por paciente (9038,49 € en el escenario 2 del análisis de sensibilidad), el impacto presupuestario a nivel nacional podría alcanzar los 35,5 millones de euros (24,8 millones de euros en el escenario 2 del análisis de sensibilidad).

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

8.1 Descripción de la conveniencia

En el caso de nivolumab, su pauta de administración es en perfusión intravenosa cada dos semanas. En esto, la diferencia del resto de opciones que se administran semanalmente.

8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

No estimamos que la forma de administración de nivolumab pueda influir negativamente en la adherencia del tratamiento.

9. AREA DE CONCLUSIONES.

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

1. En España, la tasa ajustada de incidencia de cáncer de cabeza y cuello es de 33 casos/100.000 habitantes/año. El porcentaje de pacientes con estadio avanzado/metastásico (III-IV) se sitúa en torno a un 57 % de los pacientes diagnosticados.
2. El tratamiento establecido para el cáncer de cabeza y cuello recurrente y/o metastásico incluye cirugía, radioterapia y/o terapia sistémica. La terapia sistémica consiste en: quimioterapia, terapia dirigida frente a EGFR e inmunoterapia.
3. En cuanto a la quimioterapia sistémica en pacientes que ya no son candidatos a cirugía o radioterapia local, el estándar es un tratamiento basado en platino en pacientes que pueden recibirlo y no son refractarios –porque no lo han recibido antes, o han progresado más de 6 meses después del final de la terapia con platino-.
4. En pacientes refractarios a platino,
5. Nivolumab consigue un HR = 0,71 (IC95% 0,55- 0,90) P= 0,0048 y una mediana de SG 7,70 meses respecto a 5,06 meses (IC95% 4,04 – 6,24) del grupo control. Dicho beneficio podría ser mayor respecto a cetuximab (HR 0,54; 95% CI: 0.30, 0.98) y metotrexato (HR 0,60; 95% CI: 0.41, 0.86), y resulta dudoso comparado con docetaxel (HR=0,92; 95% CI: 0,66, 1,29). Se encontró interacción (p=0,032) entre los subgrupos tratados con cetuximab, docetaxel y metotrexato.
6. Nivolumab no presentó diferencias significativas en SLP, pero esto, disponiendo de resultados de SG, tiene una importancia escasa, y podría deberse a diferencias en el desarrollo de la actividad antitumoral de la inmunoterapia y la quimioterapia.
7. La relevancia clínica de la mejora parece modesta: el HR es algo más discreto que el esperado (HR 0,66) con el cual se calculó el tamaño muestral. Al observar las curvas, se ve que el beneficio no aparece en 1/3 de pacientes, los que presentan una mortalidad más rápida (fallecen en menos de 4 meses), y sería algo superior en los 2/3 restantes.

8. El perfil de seguridad de nivolumab para cáncer de cabeza y cuello es similar al observado en el resto de tumores siendo los eventos adversos más frecuentes (> 5 %): fatiga (14%) náuseas (8,5 %) y erupción cutánea (7,6%). En general se considera un fármaco mejor tolerado que sus alternativas comparadas, especialmente la quimioterapia.
9. La pauta de administración de nivolumab es en perfusión intravenosa cada dos semanas. El resto de opciones se administra semanalmente.
10. Desde el punto de vista farmacoeconómico, el tratamiento con nivolumab supone un coste eficacia incremental variable desde 3,984,39 € / año ganado hasta 36.090,44 € / año ganado dependiendo de la alternativa comparada.

9.2 Decisión

A la vista de los resultados de eficacia y seguridad presentados en el informe los autores del mismo concluyen que:

D-1. SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas.

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

Se propone aprobar nivolumab con condiciones de uso teniendo en cuenta las líneas de tratamiento previas recibidas, los posibles regímenes que se administrarían tras progresión y sus perfiles de seguridad.

Se valorará la utilización de nivolumab como alternativa a docetaxel (solo o en combinación cetuximab), en pacientes con cáncer de cabeza y cuello de células escamosas refractarios a platinos, que presenten una de estas tres condiciones:

- Progresión durante el tratamiento con platinos o en menos de seis meses tras su finalización.
- PS (ECOG) =0-1. En pacientes con ECOG superior, se espera un peor pronóstico y son precisamente estos pacientes los que menos se benefician del antiPD1.

Esta decisión está condicionada a las conclusiones del IPT cuando éste sea publicado.

9.4 Plan de seguimiento

Continuar tratamiento hasta progresión radiológica por criterios RECIST o toxicidad inaceptable.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Poon CS SK. Overview of the diagnosis and staging of head and neck cancer [Internet]. Uptodate. 2017. Available from: www.uptodate.com/overview-of-the-diagnosis-and-staging-of-head-and-neck-cancer
2. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* [Internet]. 2017 Apr 1;3(4):524–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27918777>
3. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* [Internet]. 2013 Apr;49(6):1374–403. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23485231>
4. Winquist E, Agbassi C, Meyers BM, Yoo J, Chan KKW, Head and Neck Disease Site Group. Systemic therapy in the curative treatment of head and neck squamous cell cancer: a systematic review. *J Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2017 Apr 4;46(1):29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28376866>
5. Kiyota N, Tahara M, Kadowaki S, Fuse N, Doi T, Minami H, et al. Systemic chemotherapy with cisplatin plus 5-FU (PF) for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (R/M SCCHN): efficacy and safety of a lower dose of PF (80/800) at a single institution in Japan. *Jpn J Clin Oncol* [Internet]. 2009 Apr;39(4):225–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19211574>
6. Mesía R, Pastor M, Grau JJ, del Barco E, SEOM. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (HNC) 2013. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2013 Dec;15(12):1018–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23982853>
7. Pierre J, Villejuif A. Guías de Práctica Clínica para el Tratamiento del Cáncer de Cabeza y Cuello. Grupo Español de Tratamiento de Tumores de cabeza y cuello. *Clin Transl Oncol*. 2010;18–23.
8. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck* [Internet]. 2005 Oct;27(10):843–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16161069>
9. Baujat B, Bourhis J, Blanchard P, Overgaard J, Ang KK, Saunders M, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy for head and neck cancer. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2010 Dec 8;(12):CD002026. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21154350>
10. Bourhis J, Sire C, Graff P, Grégoire V, Maingon P, Calais G, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2012 Feb;13(2):145–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22261362>
11. Xiao C, Hanlon A, Zhang Q, Movsas B, Ang K, Rosenthal DI, et al. Risk factors for clinician-reported symptom clusters in patients with advanced head and neck cancer in a phase 3 randomized clinical trial: RTOG 0129. *Cancer* [Internet]. 2014 Mar 15;120(6):848–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24338990>
12. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, Bourredjem A, Baey C, Bourhis J, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol* [Internet]. 2011 Jul;100(1):33–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21684027>
13. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Feb 9;354(6):567–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16467544>
14. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* [Internet]. 2010 Jan;11(1):21–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19897418>
15. Cohen EEW, Karrison T, Kocherginsky M, Huang CH, Agulnik M, Mittal BB, et al. DeCIDE: A phase III randomized trial of docetaxel (D), cisplatin (P), 5-fluorouracil (F) (TPF) induction chemotherapy (IC) in patients with N2/N3 locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *J Clin Oncol* [Internet]. American Society of Clinical Oncology; 2012 May 20;30(15_suppl):5500. Available from: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2012.30.15_suppl.5500
16. Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, Tishler R, Khuri F, Adkins D, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2013 Mar;14(3):257–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23414589>

17. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 Mar 1;31(7):845–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23182993>
18. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Sire C, Tuchais C, Tortochaux J, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2009 Apr 1;101(7):498–506. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19318632>
19. Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, Alfonsi M, Baudoux A, Sire C, et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPIN randomized phase II study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 Mar 1;31(7):853–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23341517>
20. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 Nov 27;349(22):2091–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14645636>
21. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecky A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Sep 11;359(11):1116–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18784101>
22. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, Ensley JF, Hutchins LF, Trizio P, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* [Internet]. 1992 Aug;10(8):1245–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1634913>
23. Argiris A, Ghebremichael M, Gilbert J, Lee J-W, Sachidanandam K, Kolesar JM, et al. Phase III randomized, placebo-controlled trial of docetaxel with or without gefitinib in recurrent or metastatic head and neck cancer: an eastern cooperative oncology group trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 Apr 10;31(11):1405–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23460714>
24. Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, Koralewski P, Diaz-Rubio E, Rolland F, et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based the. *J Clin Oncol* [Internet]. 2007 Jun 1;25(16):2171–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538161>
25. Nivolumab (Opdivo®) European Public Assessment Report (EPAR).
26. Ficha técnica Erbitux [Internet]. [cited 2017 Apr 18]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf
27. Ficha técnica Metotrexato [Internet]. [cited 2017 Apr 18]. Available from: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/79440/FichaTecnica_79440.html.pdf
28. Ficha técnica Docetaxel [Internet]. [cited 2017 Apr 18]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002539/WC500128368.pdf
29. Ficha técnica Opdivo [Internet]. [cited 2017 Apr 19]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf
30. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;375(19):1856–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27718784>
31. NCCN. Head and neck cancers. 2017;2012(25/5).
32. Iglesias Docampo LC, Arrazubi Arrula V, Baste Rotllan N, Carral Maseda A, Cirauqui Cirauqui B, Escobar Y, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2017). *Clin Transl Oncol*. 2017;1–9.
33. Cancer Drugs Fund Managed Access Agreement Nivolumab for treating recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck after platinum-based.

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:** Diego Yáñez Fera
- **Institución en la que trabaja:** Servicio de Farmacia. Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva
- **Institución que le vincula al informe:** GHEMA

Participación en el informe de evaluación como: **Autor**

Tras haber 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 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 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:** María Dolores Alvarado Fernández
- **Institución en la que trabaja:** Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen Macarena
- **Institución que le vincula al informe:** GHEMA

Participación en el informe de evaluación como: Tutora

Tras haber 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 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 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:** Emilio Jesús Alegre del Rey
- **Institución en la que trabaja:** Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Puerto Real
- **Institución que le vincula al informe.**

Participación en el informe de evaluación como: Autor

Tras haber 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 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 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

8. PEMBROLIZUMAB en cáncer de pulmón no microcítico en primera línea

AUTORES:

Inmaculada Reyes Torres
Pablo Montejano Hervás
Manuel J. Cárdenas Aranzana

**INFORMES DE EVALUACIÓN DE
MEDICAMENTOS**

2018

**Grupo Hospitalario de Evaluación de
Medicamentos de Andalucía**

PEMBROLIZUMAB en cáncer de pulmón no microcítico en primera línea

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Noviembre 2017
Revisado febrero 2018

ISBN: 978-84-09-05916-4
Depósito legal: H-282-2018

ÍNDICE

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.....	3
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud.....	3
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias	5
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares	6
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.....	8
4.1 Mecanismo de acción.	8
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.	8
4.3 Posología, forma de preparación y administración.....	8
4.4 Utilización en poblaciones especiales.	9
4.5 Farmacocinética.....	9
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.	9
5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada	9
5.1.b Variables utilizadas en los ensayos	9
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos	10
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados	12
5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas	15
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones.....	16
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas	16
5.3.b Comparaciones indirectas (CCII).....	16
5.4 Evaluación de fuentes secundarias	16
5.4.1 Guías de Práctica clínica	16
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes	17
5.4.3 Opiniones de expertos.....	18
5.4.4 Otras fuentes.....	18
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.	18
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica	18
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos	18
6.2 Ensayos Clínicos comparativos.....	20
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad.....	20
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales.....	20
7. AREA ECONÓMICA	20
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental.....	20
7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados.....	23
7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios	23

7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital	24
7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.	25
7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal	25
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.	25
8.1 Descripción de la conveniencia	25
8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento.....	25
9. AREA DE CONCLUSIONES.....	26
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas	26
9.2 Decisión	28
9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF).....	28
9.4 Plan de seguimiento	28
10. BIBLIOGRAFÍA	29

Glosario:

AEMPS: Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios
ALK: Anaplastic lymphoma kinase
AUC: Área bajo la curva
CP: Cáncer de pulmón
CPNM: Cáncer de Pulmón No microcítico.
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico.
EMA: European Medicines Agency
EORT QLQ-C30: Cuestionario de calidad de vida de la European Organization for Research and Treatment of Cancer
FDA: Food and Drug Administration
GCPT: Grupo de Coordinación del Posicionamiento Terapéutico
GHEMA: Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía.
IASLC: The International Association for the Study of Lung Cancer
IPT: Informe de posicionamiento terapéutico
ITK: Inhibidor de la tirosina-quinasa
OMS: Organización Mundial de la Salud
PD-1: Receptor de la muerte celular programada-1
PD-L1: Ligando del receptor de la muerte celular programada-1
PS: Performance status
PVL: Precio venta laboratorio
QALY=AVAC: Año de vida ajustado por calidad
R.D: Real Decreto
RPP: Resultados percibidos por el paciente
SG: Supervivencia global
SLP: Supervivencia libre de progresión
TPS: Tumor proportion score
TRO: Tasa de respuesta objetiva

Revisado por el Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA).

Citar este informe como: Reyes Torres I, Montejano Hervás P, Cárdenas Aranzana MJ. PEMBROLIZUMAB en cáncer de pulmón no microcítico en primera línea. Informe de evaluación para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Noviembre 2017.

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: Pembrolizumab

Indicación clínica: Monoterapia para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (tumor proportion score, TPS) mayor o igual al 50% sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK¹.

Autores / Revisores: Inmaculada Reyes Torres, Pablo Montejano Hervás, Manuel J. Cárdenas Aranzana.

Tipo de informe: Original, borrador público.

Declaración de conflicto de Intereses de los autores: No existe conflicto 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.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

3.1 Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico: Pembrolizumab

Nombre comercial: Keytruda®

Laboratorio: MSD

Grupo terapéutico: Otros agentes antineoplásicos. Anticuerpos monoclonales

Código ATC: L01XC18

Vía de administración: Perfusión intravenosa

Tipo de dispensación: Hospitalaria

Información de registro: Opinión positiva FDA y EMA para su autorización. Procedimiento de registro centralizado.

Tabla 1. Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad*
Vial polvo 50 mg	1 vial	707291	1715,25€
Vial polvo 100mg	1 vial	712570	3430,49€

*Precio notificado PVL -7,5% (Dto RD) + 4% IVA

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Tabla 2. Descripción del problema de salud

Definición	<p>Pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico que no presenten mutaciones en EGFR o ALK y que expresen PD-L1 en \geq 50% de sus células¹.</p> <p>Los tumores pulmonares se clasifican en dos grandes grupos en función de su histología:</p> <ul style="list-style-type: none">- Carcinoma de pulmón microcítico o de células pequeñas, que representan aproximadamente un 15-20% de los cánceres de pulmón.- Carcinoma de pulmón no microcítico o de células no pequeñas, los cuales representan el 80-85% de los cánceres de pulmón. <p>Dentro de los CPNM se distinguen a su vez según la OMS: epidermoide o escamoso (25-32%) y los no escamosos los cuales incluyen: adenocarcinoma (37-47%) y de células grandes (10-18%).</p>
------------	---

	La caracterización histológica del tumor es un elemento esencial por sus implicaciones en el pronóstico y en el tratamiento de la enfermedad ^{2,3} .
Principales manifestaciones clínicas	<p>En fases precoces de la enfermedad, los síntomas son muy inespecíficos o no aparecen. Debido a que los síntomas son tardíos, con frecuencia se diagnostica en etapas avanzadas.</p> <p>Los síntomas no específicos pueden incluir la pérdida de apetito, la pérdida de peso y la fatiga. Por otro lado, los síntomas más específicos, como tos (síntoma más frecuente), aumento de la producción de esputo, disnea (falta de aire, que impide realizar esfuerzos), ronquera (disfonía), dolor torácico y hemoptisis o expectoración sanguinolenta se relacionan con la presencia del tumor primario.</p> <p>Además, la diseminación intratorácica del cáncer de pulmón por extensión directa del tumor primario puede producir otros síntomas diversos, como disfonía, disfagia o el síndrome de Horner (el tumor afecta a nervios de la parte más alta del tórax, se caracteriza por la caída del párpado, pupila contraída y falta de sudoración en la mitad de la cara correspondiente al pulmón donde está el tumor) causados por la afectación de los nervios, la pared torácica y la pleura, o las estructuras viscerales (como pericardio o esófago).</p> <p>En otros casos, el CPNM se vuelve evidente cuando ya se ha diseminado a otras partes del cuerpo, en cuyo caso los primeros síntomas de la enfermedad pueden reflejar esta diseminación metastásica (por ejemplo, dolor de huesos en el caso de metástasis óseas, cefalea o síntomas neurológicos en el caso de metástasis cerebrales)^{4,5}.</p>
Incidencia y prevalencia	<p>El carcinoma de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial. La edad media de aparición del cáncer de pulmón oscila entre los 55 y los 75 años, siendo más frecuente en hombres que en mujeres³. En España, en 2012, se diagnosticaron 26.715 casos de cáncer de pulmón, lo que representa el 16,9% de los tumores entre los hombres y el 5,7% entre las mujeres^{6,7}. La tasa de incidencia ajustada para la población masculina en nuestro país es de 52,5 por cada 100.000 habitantes/ año, y es superior a la tasa ajustada mundial. En el caso de las mujeres la tasa de incidencia ajustada (11,3 por cada 100.000 habitantes/ año) se sitúa algo por debajo de la tasa ajustada mundial (13,5 por cada 100.000 habitantes/ año). Las cifras absolutas de mortalidad por cáncer de pulmón en España vienen aumentando desde la década de los años 50, aunque las tasas ajustadas en varones han disminuido³. En el año 2012 se registraron 21.118 muertes a causa de cáncer de pulmón. La tasa de mortalidad ajustada en varones asciende a 40,3 por cada 100.000 habitantes/ año, siendo menor en el caso de las mujeres (8 por cada 100.000 habitantes/ año)^{6,7}.</p> <p>En Andalucía podemos hablar de una cifra estimada de 3.850 nuevos casos por año y una mortalidad anual de 3.570 pacientes⁸.</p>
Evolución / Pronóstico	<p>Ciertos factores pronóstico son predictivos de supervivencia. Los factores de buen pronóstico en CPNM son enfermedad precoz al diagnóstico, buen <i>performance status</i> (PS) (ECOG 0, 1 ó 2), no pérdida significativa de peso (no más del 5%) y sexo femenino.</p> <p>Más de dos tercios de los pacientes son diagnosticados en un estadio avanzado o metastásico de la enfermedad (estadio IIIB y estadio IV), sin opciones de tratamiento potencialmente curativo, por lo que su pronóstico es muy desfavorable, con medianas de supervivencia de 9-10 meses y tasa de supervivencia a 5 años del 9-13%³.</p>
Grados de gravedad / Estadiaje	La clasificación TNM de los tumores malignos describe la extensión del cáncer en el cuerpo del paciente: T describe al tumor primario; N evalúa regiones linfáticas, y M describe metástasis ⁹ .

ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS			
Occult Carcinoma	TX	NO	MO
Stage 0	Tis	NO	MO
Stage IA	T1a	NO	MO
	T1b	NO	MO
Stage IB	T2a	NO	MO
Stage IIA	T2b	NO	MO
	T1a	N1	MO
	T1b	N1	MO
Stage IIB	T2a	N1	MO
	T2b	N1	MO
	T3	NO	MO
Stage IIIA	T3	N2	MO
	T1a	N2	MO
	T1b	N2	MO
	T2a	N2	MO
	T2b	N2	MO
	T3	N1	MO
	T4	NO	MO
Stage IIIB	T4	N1	MO
	T1a	N3	MO
	T1b	N3	MO
	T2a	N3	MO
	T2b	N3	MO
	T3	N3	MO
Stage IV	T4	N2	MO
	T4	N3	MO
	Any T	Any N	M1a
	Any I	Any N	M1b

Carga de la enfermedad*

El CP constituye un problema de salud de enorme magnitud, determinada por su elevada incidencia, morbi-mortalidad y, en consecuencia, por la carga sanitaria y social que ello comporta. Además, el CPNM presenta un elevado impacto en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes y de sus familiares o cuidadores. Aproximadamente el 50% de pacientes con enfermedad maligna experimenta algún tipo de trastorno psicológico y puesto que el factor psicológico es una de las dimensiones esenciales de la calidad de vida tanto del paciente como de su familia, el control de éste será una parte fundamental del tratamiento ¹⁰.

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

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

El tratamiento de pacientes con CP dependerá en gran medida de la histología, el estadio tumoral, las características moleculares, la edad, el estado funcional, las co-morbilidades y las preferencias del paciente.

Los pacientes con estadio I, II o III de CPNM son generalmente tratados con intención curativa mediante cirugía, quimioterapia, radioterapia, o un enfoque combinado. La terapia sistémica se indica generalmente para los pacientes que debutan con enfermedad avanzada, incluyendo los que presentan metástasis (estadio IV) o recaen después del tratamiento inicial con un estado funcional (PS) 0-2 ⁴.

La combinación de cisplatino o carboplatino con un segundo quimioterápico por cuatro ciclos es el tratamiento estándar de primera línea para los pacientes con CPNM localmente avanzado (IIIB) o metastásico (IV) y este esquema, instaurado a principios de la década de los años 90, se mantiene en la actualidad. Desafortunadamente, la mediana de supervivencia de esta enfermedad no supera el año de vida, lo que evidencia la gran necesidad de búsqueda de nuevas opciones terapéuticas para estos pacientes ⁷.

Tratamiento de primera línea de CPNM de células no escamosas

Tratamiento de primera línea en tumores avanzados o metastásico con mutación EGFR o ALK

Las mutaciones de EGFR y translocaciones de ALK o ROS1, se detectan en alrededor del 10%, el 4% y el 1% de los pacientes, respectivamente, principalmente del tipo histológico no escamoso.

Estos enfermos con tumores portadores de estas alteraciones genéticas pueden ser tratados con inhibidores específicos que han demostrado superioridad con respecto a la quimioterapia, en el tumor que expresa una mutación activadora de EGFR pueden recibir un inhibidor de la tirosina-quinasa (ITK) (erlotinib, gefitinib o afatinib) como terapia de primera línea y en el caso de una mutación en el gen ALK, crizotinib ^{2,7}.

Tratamiento de primera línea en pacientes sin mutaciones de EGFR ni ALK

La quimioterapia basada en dobles de platino debería considerarse en todos los pacientes en estadio IV con enfermedad EGFR y ALK negativa sin mayores comorbilidades y ECOG 0-2 ^{2,7,11}.

En general se recomienda la utilización de cisplatino en lugar de carboplatino puesto que se obtiene una mayor tasa de respuesta objetiva (30% frente a 24% respectivamente), salvo que exista alguna contraindicación para el uso de cisplatino, circunstancia que puede ocurrir en un 30-40% de pacientes. El doblete de platino se combina con los denominados agentes de tercera generación, como paclitaxel, docetaxel, gemcitabina o vinorelbina que han demostrado tener una eficacia similar con unas tasas de respuesta próximas a un 30% y con medianas de supervivencia global de aproximadamente 10 meses. Por esta razón frecuentemente son las diferencias en el perfil de seguridad lo que dirige la elección de una terapia frente a otras. Para la mayoría de los pacientes se recomiendan cuatro ciclos de quimioterapia, estableciéndose el máximo de seis ciclos. Pemetrexed y Bevacizumab también poseen indicación de tratamiento en combinación con platino ^{2,7}.

Tratamiento de primera línea de carcinoma de células escamosas

La mayoría de los estudios realizados no muestran diferencia en cuanto a la eficacia en pacientes con tumores de células escamosas, por tanto, las combinaciones basadas en platinos siguen siendo la primera opción de tratamiento en estos pacientes. Pemetrexed y Bevacizumab no poseen indicación de tratamiento en esta histología.

Recientemente la AEMPS ha publicado el informe de posicionamiento terapéutico (IPT) de necitumumab indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) de histología escamosa, localmente avanzado o metastásico que expresan EGFR y no han recibido quimioterapia previa para esta enfermedad, siendo excluido de la financiación ^{2,12}.

Tratamiento de mantenimiento

En pacientes con histología no escamosa, pemetrexed en mantenimiento después de cuatro ciclos de quimioterapia basada en platino ha mostrado beneficio frente a placebo. Erlotinib frente a placebo ha mostrado beneficio en pacientes con enfermedad en todas las histologías ².

Tratamiento de primera línea en tumores avanzados o metastásico con expresión de PD-L1 y ausencia de mutaciones EGFR o ALK

La inmunoterapia ha demostrado ser un gran avance en el tratamiento en segunda línea del CPNM, ofreciendo mejoras significativas en supervivencia en comparación con las terapias convencionales. En concreto, en estos estudios se ha encontrado que los niveles de expresión del PD-L1 se han relacionado con una mayor tasa de respuesta y una mayor eficacia de la inmunoterapia en segunda línea. Sin embargo, hasta ahora no existía ningún tratamiento de inmunoterapia disponible para los pacientes con CPNM avanzado sin tratamiento previo como opción de primera línea ⁷.

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Alternativas disponibles en el Hospital para la misma indicación.

Tabla 3. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares					
Nombre	Pembrolizumab (Keytruda®) ¹	Pemetrexed (Alimta®)+ platino ¹³	Gemcitabina+ Platino ¹⁴	Paclitaxel+ Platino ¹⁵	Vinorelbina+ platino ¹⁶
Presentación	Vial polvo para solución: <ul style="list-style-type: none"> 50 mg (1 vial de 15ml) 25mg/ml (1 vial de 4 ml) 	Viales de polvo para solución: 100mg 500mg	Viales para solución: 2000mg 1000mg 200mg	Viales para solución a una concentración de 6mg/ml.	Viales para solución a una concentración de 10mg/ml

<i>Posología</i>	200 mg administrados por vía i.v. durante 30 minutos cada 3 semanas	500 mg/m ² administrados por vía i.v. durante 10 minutos día 1 de ciclos de 21 días. Cisplatino: 75mg/m ² en perfusión durante dos horas, 30 minutos después de completar perfusión de pemetrexed día 1 del ciclo de 21 días.	1250mg/m ² administrados en 30 minutos vía i.v. el día 1 y 8 del ciclo de 21 días. Cisplatino: 75-100mg/m ² una vez cada 3 semanas.	175mg/m ² , en perfusión i.v. de 3 horas. Cisplatino: 80mg/m ² a continuación de paclitaxel. Intervalo de 3 semanas entre ciclos.	25-30mg/m ² día 1 y 8, cada tercera semana. Cisplatino: 80-100mg/m ² día 1 en infusión de al menos 1 hora.
<i>Indicación aprobada en FT</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos. - CPNM localmente avanzado o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una TPS≥1% y que hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo, sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK. - Tratamiento de primera línea (CPNM) metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con TPS ≥50% sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK. - Linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos y a brentuximab vedotina (BV), o que no son candidatos a trasplante y no han respondido a BV. 	<ul style="list-style-type: none"> - En combinación con cisplatino, para mesotelioma pleural maligno no tratado anteriormente. - En combinación con cisplatino en primera línea para pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos con histología predominantemente de célula escamosa. - En monoterapia como tratamiento de mantenimiento de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico, salvo los de histología escamosa, cuya enfermedad no ha progresado inmediatamente después de un régimen quimioterápico basado en platino. - En monoterapia para tratamiento en segunda línea de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos de histología escamosa. 	<ul style="list-style-type: none"> - Cáncer de vejiga localmente avanzado o metastásico en combinación con cisplatino. - Cáncer de mama localmente avanzado o metastásico en combinación con paclitaxel en pacientes con recidiva. - CPNM localmente avanzado o metastásico en combinación con otros citostáticos. - Cáncer de páncreas localmente avanzado o metastásico. 	<ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma de ovario en primera línea en combinación con cisplatino. También en segunda línea. - Cáncer mama en primera o segunda línea. - CPNM avanzado en combinación con cisplatino - Sarcoma de Kaposi vinculado al SIDA. 	<ul style="list-style-type: none"> - CPNM estadio 3 ó 4. - Cáncer de mama metastásico estadio 4 en segunda línea.
<i>Efectos adversos más frecuentes</i>	Fatiga Erupción Prurito Artralgias Nauseas, diarrea	Mielosupresión Toxicidad gastrointestinal Toxicidad renal Neuropatía Exantema Alopecia Astenia	Nauseas Aumento transaminasas y fosfatasa alcalina Disnea Exantemas y prurito Trombopenia Leucopenia	Mielosupresión Trombocitopenia Anemia Neurotoxicidad Artralgia Mialgia Reacciones de hipersensibilidad Alopecia Infecciones Hipotensión	Neutropenia Anemia Neuropatías Estreñimiento Nauseas, vómitos Insuficiencia hepática Alopecia
<i>Utilización de recursos</i>	Enfermería	Enfermería	Enfermería	Enfermería	Enfermería
<i>Conveniencia</i>	Administración en el hospital de día	Administración en el hospital de día	Administración en el hospital de día	Administración en el hospital de día	Administración en el hospital de día
<i>Otras características diferenciales</i>	Administración iv.	Administración iv.	Administración iv.	Administración iv.	Administración iv.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, que se une al receptor de la muerte celular programada-1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de las células T, se ha demostrado que está involucrado en el control de las respuestas inmunitarias de las células T. Pembrolizumab potencia las respuestas de las células T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD-1, unido a PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y que se pueden expresar por tumores u otras células en el microambiente tumoral¹.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

AEMPS:

- Pembrolizumab está indicado en el tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico en adultos cuyo tumor exprese PD-L1 y que hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo. Los pacientes con mutaciones positivas de EGFR o ALK también deben haber recibido tratamiento aprobado para estas mutaciones antes de recibir pembrolizumab³. [17/01/2017]

EMA:

- Melanoma no resecable o metastásico. [21/05/2015]
- CPNM metastásico en progresión tras quimioterapia basada en platino, en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (TPS) $\geq 1\%$. [23/06/2016]
- En monoterapia para tratamiento de CPNM como primera línea en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con TPS $\geq 50\%$ y ausencia de mutaciones EGFR o ALK. [15/12/2016]
- En monoterapia para tratamiento de Linfoma de Hodgkin recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos y a brentuximab vedotina (BV), o que no son candidatos a trasplante y no han respondido a BV. [03/03/2017]

FDA:

- Melanoma no resecable o metastásico. [04/09/2014]
- Cáncer de pulmón no microcítico de células escamosas metastásico en progresión tras quimioterapia basada en platino. [2/10/2015]
- Pacientes con cáncer escamoso de cabeza y cuello (CECC) recurrente o metastásico con progresión de la enfermedad después de quimioterapia basada en platino. [08/2016]
- En monoterapia para tratamiento de CPNM como primera línea en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con TPS $\geq 50\%$ y ausencia de mutaciones EGFR o ALK. [24/10/2016]
- Pacientes adultos y pediátricos con Linfoma de Hodgkin clásico resistente o tras recaída de 3 o más líneas de tratamiento previo. [15/03/2017]
- En primera línea para pacientes con carcinoma urotelial metastásico o avanzado que tienen contraindicado platinos. O en segunda línea para pacientes que han progresado. [18/05/2017]
- Pacientes con cáncer gástrico avanzado o metastásico quienes expresen PD-L1, con una progresión de la enfermedad después de previas líneas de tratamiento. [22/09/2017]

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis recomendada de pembrolizumab en monoterapia para el tratamiento del CPNM metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 $\geq 50\%$ y que no han recibido quimioterapia previa es de 200 mg administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes deben recibir tratamiento con pembrolizumab hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se recomienda continuar el tratamiento en pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad hasta que se confirme ésta¹.

4.4 Utilización en poblaciones especiales.

Pediatría: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de pembrolizumab en niños menores de 18 años.

Mayores de 65 años: En general, no se han notificado diferencias en la seguridad o la eficacia entre los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y los pacientes más jóvenes (< 65 años). No es necesario un ajuste de la dosis en esta población.

Insuficiencia renal (IR): No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con IR leve o moderada. No se ha estudiado pembrolizumab en pacientes con IR grave.

Insuficiencia hepática (IH): No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes IH leve. No se ha estudiado pembrolizumab en pacientes con IH moderada o grave ¹.

4.5 Farmacocinética.

Se estudió la farmacocinética de pembrolizumab en 2.993 pacientes con melanoma metastásico o irresecable, CPNM o carcinoma que recibieron dosis en el rango de 1 a 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas.

Pembrolizumab se administra por vía intravenosa y, por lo tanto, tiene una biodisponibilidad inmediata y completa. El volumen de distribución de pembrolizumab en el estado estacionario es pequeño ($\sim 7,5$ l; CV: 20%). Como se esperaba de un anticuerpo, pembrolizumab no se une a las proteínas plasmáticas de una forma específica. Se cataboliza mediante vías inespecíficas; el metabolismo no contribuye a su eliminación. El aclaramiento sistémico de pembrolizumab es de $\sim 0,2$ l/día (CV: 37%) y la semivida terminal ($t_{1/2}$) es de ~ 25 días (CV: 38%).

La exposición a pembrolizumab expresada mediante concentración máxima (C_{max}) o área bajo la curva de tiempo-concentración plasmática (AUC) aumentó de forma proporcional a la dosis dentro del rango de dosis para la eficacia. Con la administración repetida, se observó que el aclaramiento de pembrolizumab era independiente del tiempo y la acumulación sistémica fue aproximadamente 2,1 veces mayor cuando se administró cada 3 semanas. Las concentraciones de pembrolizumab cerca del estado estacionario se alcanzaron a las 18 semanas; la mediana de las concentraciones mínimas en el estado estacionario (C_{min}) a las 18 semanas fue aproximadamente de 28 mcg/ml, a una dosis de 200 mg cada 3 semanas. La mediana del área bajo la curva de concentración-tiempo en el estado estacionario después de 3 semanas (AUC_{0-3semanas}) fue de 876 mcg·día/ml, a una dosis de 200 mg cada 3 semanas ¹.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMA (08/2017) en el que se describe un ensayo clínico pivotal de fase III. A fecha 10/08/2017 se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed con Category: Therapy y Score: Narrow, encontrándose un ensayo clínico, que corresponde con el ensayo pivotal de fase III ¹⁷. Además el estudio fase I KEYNOTE-001, incluyó en una de sus cohortes pacientes con CPNM no tratados previamente, los resultados positivos de esta cohorte en relación con los niveles de expresión de PD-L1 también dan soporte a la nueva indicación ^{18,19}.

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Tabla 4. Variables empleadas en el ensayo clínico: Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer (KEYNOTE-024): a randomized controlled trial ¹⁴

EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	Supervivencia libre de progresión (SLP)	SLP: tiempo desde la aleatorización hasta confirmación radiológica de progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa	Intermedia
Variable secundaria	Supervivencia Global (SG)	SG: tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa	Final
Variable secundaria	Tasa de respuesta objetiva (TRO)	TRO: porcentaje de pacientes con respuesta completa o parcial según la versión RECIST 1.1	Intermedia
Variable secundaria	Duración de la respuesta	Tiempo desde la primera evidencia de la respuesta hasta la progresión de la enfermedad.	Intermedia

SEGURIDAD	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	Seguridad	Los eventos adversos se clasifican de acuerdo con los Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional del Cáncer para Eventos Adversos	Final
Variable principal	Tolerabilidad		Final

Si un paciente tiene progresión de la enfermedad confirmada, pero es clínicamente estable, es decisión del investigador si el paciente debe continuar con el tratamiento asignado por protocolo.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 5. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer (KEYNOTE-024): a randomized controlled trial ¹⁴

Referencia: Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR; KEYNOTE-024 Investigators.

-**Nº de pacientes:** 305 pacientes

-**Diseño:** Ensayo fase III, abierto, multicéntrico, internacional, aleatorizado 1:1, estratificado, abierto.

-**Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:**

Grupo activo: 154 pacientes recibieron pembrolizumab 200 mg en perfusión intravenosa 30 minutos. Durante 35 ciclos.

Grupo control: 151 pacientes recibieron terapia de referencia en primera línea (el investigador podía elegir entre: Pemetrexed 500 mg/m² + Carboplatino AUC 5 A 6 mg/ml*m, Pemetrexed 500 mg/m² + cisplatino 75 mg/m², Gemcitabina 1250 mg/m² + cisplatino 75 mg/m², Gemcitabina 1250 mg/m² + carboplatino AUC 5 a 6 mg/ml*min, Paclitaxel 200 mg/m²+carboplatino AUC 5 a 6 mg/ml*min). Desde 4 a 6 ciclos.

El esquema más empleado fue carboplatino más pemetrexed, en 67 pacientes. El pemetrexed se administraba en pacientes con CPNM de histología no escamosa y tras completar los ciclos junto con el platino podía continuar en monoterapia como mantenimiento.

Todos los regímenes se repetirán cada 3 semanas, hasta completar el número específico de ciclos o hasta que la enfermedad progresaba, aparecían efectos adversos severos, se retiraba el consentimiento o el investigador lo decidía.

Los pacientes del grupo control que recibían quimioterapia y tenían una progresión de la enfermedad podían sufrir **un cross over** para recibir Pembrolizumab.

-**Criterios de inclusión:**

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes diagnosticados de CPNM, estadio IV, sin tratamiento previo y que la expresión de PDL-1 sea del 50% o mayor. Sin mutación en EGFR, ni ALK.
- Pacientes que no habían recibido terapia sistémica previa para enfermedad metastásica.
- Estado funcional medido por Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 ó 1.
- Enfermedad medible por el investigador según criterios RECIST.
- Con una esperanza de vida de al menos 3 meses.

-**Criterios de exclusión:**

- Pacientes con tratamiento previo con corticoides sistémicos u otro tratamiento inmunosupresor.
- Pacientes con dolor metastásico intratable, enfermedad autoinmune activa que haya requerido tratamiento en los dos últimos años, enfermedad pulmonar intersticial activa, o historial de neumonía para la cual recibió corticoides.
- Tratamiento quimioterápico previo del estadio IV.

-**Pérdidas:** De los 500 pacientes con expresión de PD-L1 del 50% o mayor, se aleatorizaron 305. En el grupo de quimioterapia, 1 paciente abandonó el consentimiento antes de recibir el tratamiento, y 46 pacientes recibieron pemetrexed de mantenimiento después de completar la quimioterapia combinada. Todos los pacientes del grupo de pembrolizumab recibieron el tratamiento. En el grupo de quimioterapia 66 pacientes (43,7%) tuvieron un cross over y recibieron pembrolizumab después de que la enfermedad progresase.

-**Tipo de análisis:** Por intención de tratar.

-**Cálculo de tamaño muestral:** Se calculó que con aproximadamente 175 eventos de progresión o muerte, el ensayo podría tener una potencia del 97% para detectar un HR de 0,55 para SLP o SG. En el segundo análisis intermedio en el que se basan todos los resultados, el ensayo tenía un 40% de potencia para detectar un HR de muerte con pembrolizumab vs a quimioterapia de 0,65 con un alpha unilateral de 1,18%.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Pembrolizumab N (154)	Tratamiento estándar en primera línea N (151)	Diferencia Pembrolizumab vs tratamiento estándar	P	NNT (IC95%)
Resultado principal					
- Supervivencia Libre de progresión SLP (meses)	10,3 (IC 95% 6,7-no alcanzado)	6 (IC 95% 4,2-6,2)	4,3 HR= 0,5 (0,37-0,68)	<0,001	-
- Número (%) pacientes con evento	73(47%)	116 (77%)	RAR: 30% (IC95%: 19,65-40,35)	<0,001	3 (2-5)

Resultados secundarios de interés					
- Supervivencia global.SG (mediana)	NA	NA (9,4-NA)	HR=0,60 (0,41-0,89)	0,005	-
- Número (%) pacientes con evento	44(29%)	64(42%)	RAR: 13% (IC95%=2,35-23,65)	<0,05	8 (14-42)
- % Supervivientes a los 6 meses (IC95%)	80,2% (72,2-85,7)	72,4% (64,5-78,9)	RAR: 7,80% (-1,71 a 17,31)	NS	NA
- Tasa de respuesta objetiva (IC95%)	44,8% (36,8-53)	27,8 (20,8-35,7)	RAR: 17% (6,38-27,62)	<0,05	6 (4-16)
- Duración de respuesta(meses)	NA (1,9-14,5)	6,3 (2,1-12,6)	-	-	-

*Datos obtenidos a partir del estudio KEYNOTE-024¹⁷

Los resultados percibidos por el paciente (RPP) se evaluaron utilizando el cuestionario de calidad de vida de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORT QLQ-C30) y el tiempo hasta el deterioro (TTD, de sus siglas en inglés), variable compuesta por tos, dolor torácico y disnea. En ambos casos se comparó la puntuación basal con la de la semana 15 en aquellos pacientes que habían recibido al menos una dosis de la medicación en estudio y que habían completado al menos uno de los instrumentos de estudio de los RPP. Las diferencias encontradas entre los dos brazos de tratamiento fueron estadísticamente significativas tanto en la puntuación en la escala EORT QLQ-C30 (diferencia=7,82 [IC 95% 2,85; 12,79], p= 0,002) como en el TTD (HR= 0,66 [IC 95% 0,44; 0,97], p=0,029).

A continuación, se muestran las figuras A y B tomadas de la publicación: Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1823-1833.

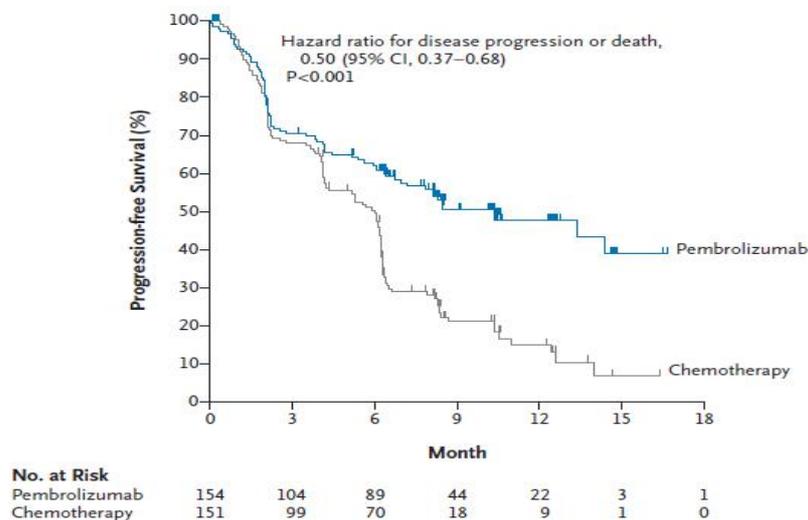


Figura A: Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-024 (población por intención de tratar).

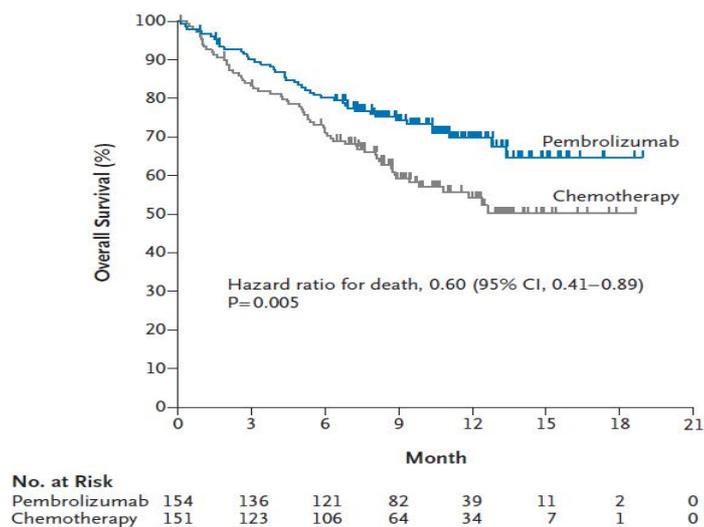


Figura B: Kaplan-Meier para la supervivencia global por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-024 (población por intención de tratar).

A continuación, se presentan los últimos resultados en SG, presentados por J. Brahmer et al en el IASLC 18th World Conference on Lung Cancer²⁰:

Según los datos del corte del 10 de Julio de 2017, con una mediana de seguimiento de 25,2 meses, pembrolizumab obtiene una SG de 30 meses (18.3–no alcanzada) vs 14,2 meses (9.8–19.0), con una diferencia de medianas de 15,8 meses HR= 0.63 (95% CI, 0.47–0.86) y P=0.002.

73 pacientes (47.4%) en el brazo de pembrolizumab y 96 pacientes (63.6%) en el brazo control habían fallecido. La supervivencia a los 12 meses fue de un 70.3% (95% CI, 62.3%–76.9%) para pembrolizumab y 54.8% (95% CI, 46.4%–62.4%) para el brazo control. 82 pasaron a recibir pembrolizumab desde el brazo control.

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

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

Diseño: Se trata de un ensayo clínico aleatorizado (1:1) y abierto. Los pacientes fueron aleatorizados según ECOG (0 frente a 1), histología del tumor (escamoso frente a no escamoso) y la región (Asia oriental frente al resto).

Es justificable que sea no ciego debido a que la premedicación y demás medicación concomitante es diferente en ambos grupos. La variable principal, SLP, se ve afectada por este no enmascaramiento, pero parece que es evaluada por un grupo ciego e independiente y un comité radiológico independiente ha evaluado y confirmado los resultados en SLP y TRO. El tipo de análisis utilizado es por intención de tratar, considerándose todos los pacientes incluidos en el ensayo.

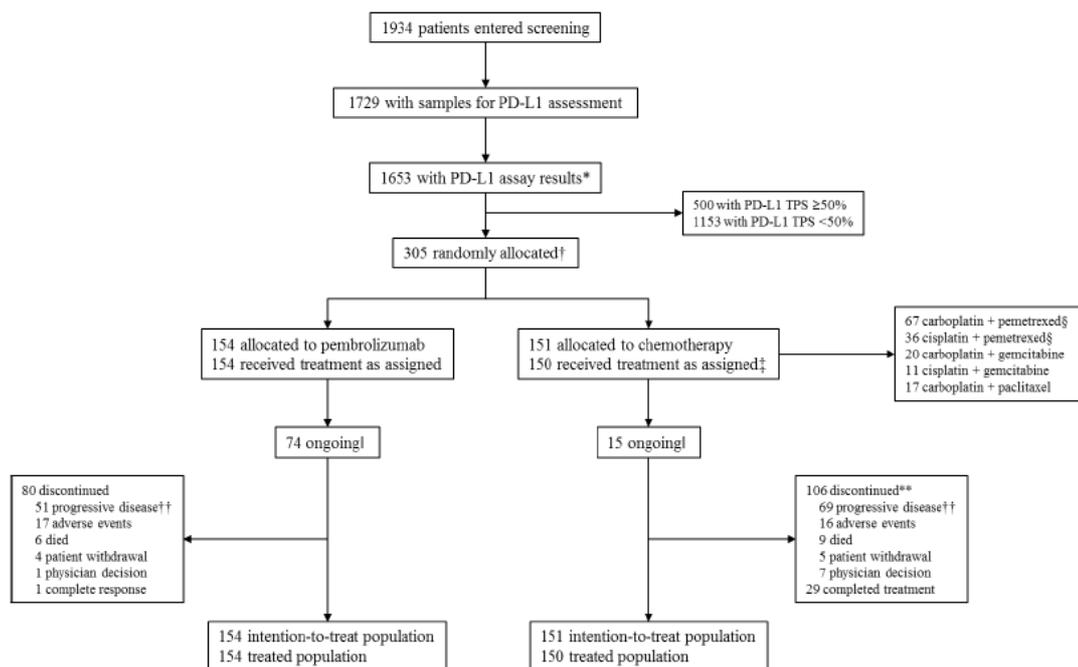


Figura C: Apéndice del ensayo Reck M et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2016;375:1823-33.

Seguimiento: El seguimiento de los pacientes es adecuado, realizando el análisis de la SLP y de la SG en la población con intención de tratar. El estudio fue interrumpido de forma prematura tras el segundo análisis intermedio (el protocolo especificaba dos análisis intermedios antes del final) por decisión de un comité de seguimiento independiente al haberse alcanzado los objetivos primario y secundario de superioridad en SLP y SG frente al estándar de tratamiento.

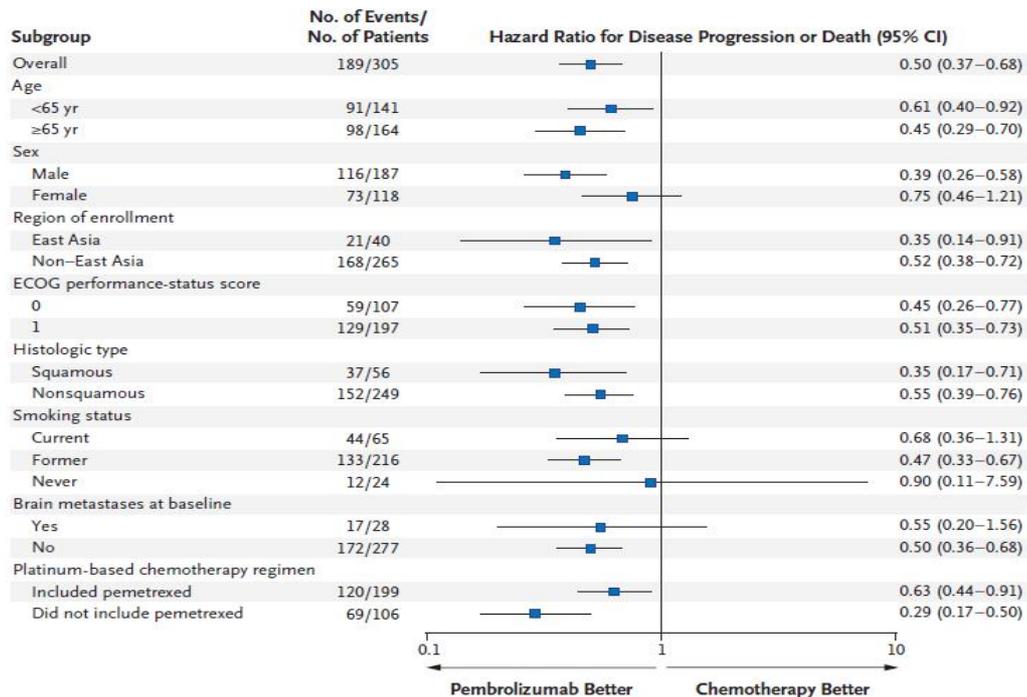
La variable de mayor relevancia clínica es la SG, que se valora como resultado secundario. El principal problema para la evaluación de esta variable es que en el estudio se permitió el tratamiento con pembrolizumab en el grupo control a la progresión de la enfermedad (**cross-over**), con un 43,7% de pacientes de la rama de quimioterapia (66/151) que pasaron a recibir pembrolizumab tras progresión del tumor, por lo que será difícil observar diferencias en la variable SG.

Población: En el ensayo, la población está balanceada. Aunque en el grupo de quimioterapia había más pacientes que en el de pembrolizumab que nunca habían fumado (12,6% vs 3,2%) y en el grupo del pembrolizumab más pacientes con metástasis cerebrales (11,7% vs 6,6%), siendo estas diferencias estadísticamente no significativas.

Comparador: En el estudio se incluyen pacientes que no habían sido tratados previamente utilizando como comparador diferentes esquemas de quimioterapia en primera línea descritos en las guías previamente comentadas.

Nivolumab aunque presenta el mismo mecanismo de acción que el fármaco de estudio y tiene indicación como segunda línea en CPNM, no demostró en un ensayo fase III una mayor SLP que la quimioterapia en pacientes que no han sido tratados anteriormente y presentan CPNM estadio IV o recurrente con PD-L1 de 5% o mayor. Siendo su SG similar al grupo de quimioterapia ²¹.

Análisis por subgrupos



Reck M et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823-33.

El beneficio es consistente en todos los subgrupos en relación a la SLP, independientemente de la edad, sexo, región, ECOG, histología del tumor, presencia o ausencia de metastásis cerebrales de base, régimen de quimioterapia administrado y el hábito tabáquico, aunque el bajo número de pacientes que nunca habían fumado (24 pacientes) imposibilita la interpretación precisa del beneficio en esta población. El beneficio de pembrolizumab en pacientes con tumores escamosos es notable, dado el limitado número de opciones de tratamiento para estos pacientes.

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

- El comparador utilizado en este ensayo, quimioterapia basada en combinación con platinos (pemetrexed con carboplatino o cisplatino; gemcitabina con carboplatino o cisplatino; paclitaxel con carboplatino), sería adecuado para el tratamiento del CPNM en primera línea ².
- El tratamiento estándar en primera línea de CPNM es doblete de platino. El tiempo de tratamiento fue de 35 ciclos en el grupo de pembrolizumab y de 4-6 ciclos el grupo de la quimioterapia elegida por el investigador. En el grupo de quimioterapia, los pacientes que recibían pemetrexed combinado con platino siendo todos ellos pacientes con tumores no escamosos podían continuar recibiendo pemetrexed como mantenimiento después de completar los ciclos de quimioterapia combinada. Se continuaba con el tratamiento hasta que se completaba el número de ciclos especificado o hasta que se confirmaba una progresión de la enfermedad, tenían efectos adversos severos, abandonaban el consentimiento o el investigador decidía retirar al paciente del ensayo.
- Las dosis y pautas de tratamiento del grupo control son las habituales. En cuanto a las dosis y pauta del fármaco en experimentación (Pembrolizumab) utilizada en el ensayo son:
 - 200 mg durante 30 minutos cada 3 semanas para CPNM que no ha sido tratado previamente con quimioterapia, la misma que se ha aprobado por la EMA y FDA para esta indicación.

- Por otro lado, la variable evaluada como principal en el ensayo es la SLP, variable utilizada en la práctica clínica. Otras variables estudiadas secundariamente son SG, tasa de respuesta objetiva, la duración de la respuesta y la seguridad. La SLP se considera variable intermedia y la SG variable final. Aunque nos parecería preferible haber utilizado la SG, se cumple la recomendación de la EMA de, al menos, valorar también la supervivencia global como variable secundaria. Ante los resultados positivos de ensayos fase I podría ser poco ético no ofrecer pembrolizumab a pacientes con la expresión PD-L1 del 50% o mayor y que progresan en el brazo control. La progresión se valora por diagnóstico de imagen, práctica habitual.
- Los pacientes estaban bien distribuidos en cuando a su edad y sexo. Había un 22% y 20% de fumadores habituales, un 74% y un 67% de exfumadores (grupo pembrolizumab vs grupo control) y mayor proporción de los que nunca habían fumado en el grupo de quimioterapia 12.6% frente a un 3.2% en el grupo del pembrolizumab.
- En cuanto la histología los pacientes estaban balanceados en ambos brazos encontrándose una proporción similar de tumores de histología escamosa (18%) y de no escamosa (82%). Había una proporción de no asiáticos mayor (86% en pembrolizumab vs 87% en quimioterapia), aunque la tasa de respuesta fue favorable al brazo de pembrolizumab tanto en asiáticos como en no asiáticos. Había mayor proporción de metástasis cerebrales en el brazo de pembrolizumab (11.7%) que en el brazo de quimioterapia (6.6%).

C. Relevancia clínica de los resultados

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

De acuerdo con el ensayo KEYNOTE 024, pembrolizumab a dosis aprobada (200mg cada 3 semanas) alcanza una SLP de 10,3 meses vs a 6 meses, con una diferencia de medianas de 4,3 meses comparado con el grupo de quimioterapia. El HR de 0.50 (IC95% 0,37-0,68) y $p < 0.001$ (estadísticamente significativo) muestra que esta diferencia es importante en términos relativos. Resultados que llevaron a interrumpir el ensayo en el segundo análisis intermedio. Estos datos junto con los resultados del ensayo fase I, con altas tasas de respuesta objetiva y de SLP indican una eficacia considerable en los pacientes con CPNM que presentan una proporción de PDL-1 mayor a 50%.

Podríamos observar mejor la relevancia clínica por el mantenimiento de una proporción estable de largos supervivientes, pero ninguno de los pacientes incluidos en el ensayo habían sido tratados el tiempo suficiente para completar la terapia (dos años). Los datos de supervivencia aún no están maduros, y existe un cross-over en el brazo control superior al 40% que reciben pembrolizumab después de la progresión de la enfermedad en el segundo análisis intermedio. Además, los datos deberían ser interpretados con precaución debido al pequeño número de pacientes y el pequeño número de eventos en cada subgrupo.

En cuanto a la SG, el NICE no encuentra una evidencia directa que permita determinar que hay un aumento de la supervivencia debido a la inmadurez de los datos y al impacto del cross-over en el ensayo²².

C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

No procede

C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

No procede

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

Las pruebas diagnósticas para el control de la progresión se basan en los criterios RECIST, estos criterios en este tipo de fármacos, no son del todo adecuados, ya que debido al mecanismo de acción de la inmunoterapia, existe una posibilidad de que algunos pacientes pueden experimentar

pseudoprogresión (pacientes que técnicamente cumplen con los criterios RECIST para la progresión de la enfermedad, pero no tienen verdadera progresión y, por lo tanto, pueden continuar recibiendo el tratamiento hasta cierta progresión de la enfermedad).

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

No disponibles. Se dispone de una comparación directa con las alternativas utilizadas en nuestro medio.

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

No disponibles

5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

No se dispone de estudios óptimos para poder llevar a cabo comparaciones indirectas con pembrolizumab en pacientes no tratados anteriormente con CPNM y expresión de PD-L1. En la revisión bibliográfica realizada solo se encontró un ensayo de Nivolumab CPNM estadio IV o recurrente. En este ensayo Nivolumab no tuvo asociación significativa con una mayor supervivencia libre de progresión ni una supervivencia global que la quimioterapia en pacientes no tratados anteriormente con CPNM estadio IV o recurrente que mostraban expresión de PD-L1 de 5% o más²¹.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

- **NCCN:** La versión 8.2017 de la guía para CPNM de la National Comprehensive Cancer Network recomienda pembrolizumab en monoterapia como primera línea en pacientes con CPNM avanzado escamoso y no escamoso, con expresión PD-L1 \geq 50% o más y negativo a mutaciones EGFR o reordenamiento de los genes ALK y ROS. Además, se recomienda en segunda línea para CPNM metastásico con expresión de PD-L1 y negativo para mutación EGFR o reordenamiento de los genes ALK y ROS. Esta versión recomienda como primera línea pembrolizumab/carboplatino/pemetrexed (Categoría 2A) para pacientes con CPNM avanzado no escamoso, pero se basa en un estudio reciente fase 2 (KEYNOTE-0.21) con pocos pacientes²³.
- **Guía práctica clínica de la European Society for Medical Oncology (ESMO) 2016** recomienda para pacientes con CPNM en estadio IV con EGFR y ALK negativo y PS 0-2 [I, A] en primera línea la quimioterapia basada en dobles con platinos, durante 4-6 ciclos. La combinación de cisplatino y agentes de tercera generación (gemcitabina, taxanos o vinorelbina) debería ser de elección [I, B]. Pemetrexed es preferible a gemcitabina en tumores no escamosos [II, B]. Bevacizumab combinado con paclitaxel-carboplatino, se reservaría para pacientes con CPNM no escamoso y PS 0-1⁴. Pembrolizumab se recomienda en monoterapia para el CPNM avanzado o metastásico en segunda línea o tercera línea tanto en los tumores de histología escamosa como en histología no escamosa que expresen PD-L1 con una TPS \geq 1%⁴⁻²⁴.
- **Guía de práctica clínica de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) actualización agosto de 2017:** en pacientes con CPNM sin mutación tumoral que sensibilice a EGFR o reordenamiento del gen de ALK o ROS1 y con un estado funcional (ECOG) de 0 o 1 (y apropiado de 2), recomienda pembrolizumab en monoterapia en primera línea cuando presenten una proporción tumoral [TPS] de 50% o más. Con una expresión PD-L1 menor a 50% está recomendada la combinación de quimioterapia. En el caso de la segunda línea en pacientes con CPNM y PD-L1 mayor o igual a 1% que han recibido una primera línea de quimioterapia y no han recibido inmunoterapia previa, están recomendados pembrolizumab, nivolumab o atezolizumab. En pacientes con PD-L1 negativo o desconocido (TPS<1%) que reciben primera línea de quimioterapia, solo

nivolumab, atezolizumab u otras quimioterapias están recomendados y en pacientes con contraindicación de inmunoterapia docetaxel es el tratamiento de elección o pemetrexed para los CPNM no escamosos que no lo han recibido antes ¹¹.

- **Guía clínica cáncer de pulmón. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) 2017:** Recomienda pembrolizumab como la primera opción terapéutica en el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM metastásico que presentan expresión de PD-L1 $\geq 50\%$ y no tienen mutaciones de EGFR o traslocaciones de ALK. Además, se recomienda pembrolizumab en segunda línea en pacientes con CPNM que han progresado a una primera línea de tratamiento basada en platino y cuyos tumores tienen una expresión positiva de PD-L1 ³⁻²⁵.

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

A nivel Nacional se dispone de Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT):

- El IPT de pembrolizumab en Cáncer de Pulmón no microcítico en primera línea, publicado en octubre de 2017, concluye que: *“El elevado impacto económico de pembrolizumab en la 1ª línea del CPNM junto con el alto coste por año libre de progresión ganado, hace que sea necesario revisar el posicionamiento cuando se disponga de datos en la supervivencia global y pueda calcularse el coste por años de vida ganados”*²⁶.

El IPT también plantea la posibilidad de finalizar precozmente el tratamiento tras respuesta completa o de retratar con pembrolizumab si recaída en estos casos o tras progresión finalizado el tratamiento: *“En caso de alcanzar respuesta completa, se puede considerar para la administración de pembrolizumab antes de la finalización de los 35 ciclos, que es la duración máxima de tratamiento estudiada en los ensayos clínicos. En práctica clínica pueden presentarse casos en los que habiendo existido respuesta el paciente progrese una vez terminados los 35 ciclos de tratamiento o bien casos en los que el tratamiento se haya interrumpido por alcanzar respuesta completa. Se desconoce el efecto de pembrolizumab en estos escenarios debido a que en el momento de la realización de este IPT no se dispone de datos al respecto. Sin embargo, y hasta disponer de más información, parece razonable considerar de manera individualizada la reintroducción del medicamento en estas situaciones”*²⁶.

A nivel internacional:

- La agencia de medicamentos y tecnología sanitaria de Canadá (**CADTH**) indica que pembrolizumab debería ser el tratamiento para pacientes no tratados anteriormente con CPNM que expresan PD-L1 en una proporción $\geq 50\%$ sin mutación de EGFR o translocación de ALK. Pembrolizumab comparado con quimioterapia basada en dobles con platino, mejora la supervivencia libre de progresión, la supervivencia global, la duración de respuesta, reduce el perfil de toxicidad, y reduce el deterioro en la calidad de vida. Aunque concluye que pembrolizumab comparado con el tratamiento de quimioterapia estándar no es coste-efectivo ²⁷.
- Scottish Medicines Consortium (**SMC**) (10/07/2017): Pembrolizumab se incluye para uso restringido dentro de NHS Scotland, como monoterapia para el tratamiento de primera línea de CPNM metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 $\geq 50\%$ que no tienen mutación EGFR o ALK ²⁸.
- Guía del National Institute for Health and Care Excellence (**NICE**) publicación de junio de 2017: si una persona no tratada anteriormente con CPNM estadio IV tiene un tumor con expresión de PD-L1 $\geq 50\%$ y no tiene mutaciones EGFR o ALK, está indicado el uso de pembrolizumab si el médico lo ve adecuado ²².

5.4.3 Opiniones de expertos

No procede. Todas hacen referencia a otras indicaciones.

5.4.4 Otras fuentes.

Se han realizado búsquedas en páginas web como Uptodate, P and T Community, CancerCare On<tario, etc. No se ha encontrado información relevante sobre Pembrolizumab en esta indicación.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

En cuanto a la búsqueda realizada para describir la seguridad nos apoyamos en los datos de los ensayos incluidos en el informe EPAR de la EMEA. Y en concreto en el ensayo fase III para esta indicación.

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

Los ensayos recogidos en el informe EPAR han evaluado la seguridad de pembrolizumab en un total de 3194 pacientes con melanoma avanzado (KEYNOTE-006²⁹, KEYNOTE-002³⁰ y KEYNOTE-001¹⁸), CPNM (KEYNOTE-024¹⁷ y KEYNOTE-010³¹) o LHc en cuatro dosis (2mg/kg cada 3 semanas, 200 mg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas). En esta población de pacientes las reacciones adversas más frecuentes (>10%) con pembrolizumab fueron fatiga, prurito, erupción, diarrea y náuseas. La mayoría de las reacciones adversas notificadas fueron de intensidad de Grado 1 o 2. Las reacciones adversas más graves estaban relacionadas con el sistema inmunitario y la perfusión.

En el ensayo KEYNOTE-024, los efectos adversos relacionados con el tratamiento, tanto de tipo inmunológico como no inmunológico, ocurren con menor frecuencia en el grupo de Pembrolizumab que en el grupo de Quimioterapia, distribuyéndose de la siguiente manera:

- En el grupo de Pembrolizumab, el 73.4% sufrió eventos de cualquier grado y el 26.6% tuvo eventos de grado 3,4 o 5.
- En el grupo de Quimioterapia, el 90.0% sufrió eventos de cualquier grado y el 53.3% tuvo eventos de grado 3,4 o 5.

Entre los efectos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento en esta indicación se encuentran:

- En el grupo de Pembrolizumab (200mg): diarrea (14.3%), fatiga (10.4%) y pirexia (10.4%).
- En el grupo de Quimioterapia: anemia (44%), náuseas (43.3%) y fatiga (28.7%).

Los efectos adversos grado 3, 4 o 5 que ocurrieron con más frecuencia fueron: diarrea (3.9%) y neumonitis (2.6%) en el grupo de pembrolizumab; y anemia (19.3%), neutropenia (13.3%), reducción del número de plaquetas (6%), trombocitopenia (5.3%), reducción del número de neutrófilos (4%), fatiga (3.3%) y disminución del apetito (2.7%) en el grupo de quimioterapia.

Los efectos adversos que condujeron a la interrupción del tratamiento fueron de un 7.1% en el grupo de pembrolizumab y del 10.7% en el de quimioterapia. Un paciente murió en el día 2 de tratamiento en el grupo de pembrolizumab por causa desconocida y tres pacientes murieron en el de quimioterapia (uno por sepsis pulmonar en el día 25, otro por hemorragia pulmonar en el día 112 y un tercero por causa desconocida en el día 8).

Los efectos adversos tipo inmunológico ocurrieron en un 29.2% (reacciones cutáneas graves (3.9%), neumonitis (2.6%) y colitis (1.3%)), 9.7% de grado 3 o 4 en el grupo de pembrolizumab y en un 4.7%, 0.7% de grado 3 o 4 en el grupo de quimioterapia. No tuvo lugar ninguna reacción tipo inmune de grado 5.

Tabla 6: Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer (KEYNOTE-024): a randomized controlled trial ¹⁷

Referencia: Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR; KEYNOTE-024 Investigators.

Efectos adversos de cualquier grado más frecuentes (al menos 10% de los pacientes en uno o más grupos de tratamiento)

Efectos adversos de grado 3-4 (al menos 1% en uno o más grupos de tratamiento)

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Pembrolizumab N (154)	Quimioterapia N (150)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	NNH o NND (IC 95%)
De cualquier grado				
Relacionadas con el tratamiento				
- Cualquier evento	113 (73.4%)	135 (90%)	16.6% (8.1% a 25.1%)	6% (4% a 12.3%)
- Eventos adversos graves	33 (21.4%)	31 (20.7%)	-0.7% (-9.9% a 8.5)	
- Causa de discontinuación	11 (7.1%)	16 (10.7%)	3.6% (-2.8% a 10%)	
- Náuseas	15 (9.7%)	65 (43.3%)	33.6% (24.4% a 42.8%)	3% (2.3% a 4.1%)
- Anemia	8 (5.2%)	66 (44%)	38.8% (30.1% a 47.5%)	3% (2.1% a 3.3%)
- Fatiga	16 (10.4%)	43 (28.7%)	18.3% (9.6% a 27%)	5% (3.7% a 10.4%)
- Descenso del apetito	14 (9.1%)	39 (26%)	16.9% (8.5% a 25.3%)	6% (4% a 11.7%)
- Diarrea	22 (14.3%)	20 (13.3%)	-1% (-8.75% a 6.75%)	
- Neutropenia	1 (0.6%)	34 (22.7%)	22.1% (15.3% a 28.9%)	5% (3.5% a 6.5%)
- Vómitos	4 (2.6%)	30 (20%)	17.4% (10.5% a 24.3%)	6% (4.1% a 9.5%)
- Pirexia	16 (10.4%)	8 (5.3%)	-5% (-11.1% a 0.91%)	
- Estreñimiento	6 (3.9%)	17 (11.3%)	7.4% (1.5% a 13.3%)	14% (7.5% a 67.5%)
- Estomatitis	4 (2.6%)	18 (12%)	9.2% (3.4% a 15.0%)	11% (6.7% a 29.6%)
- Descenso del recuento de neutrófilos	0	20 (13.3%)	13.3% (7.9% a 18.7%)	8% (5.3%-12.7%)
- Aumento de creatinina sérica	3 (1.9%)	15 (10%)	8.1% (2.8% a 13.3%)	12% (7.5% a 35.3%)
- Descenso del recuento plaquetario	0	18 (12%)	12% (6.8% a 17.2%)	8% (5.8% a 17.7%)
- Trombocitopenia	0	17 (11.3%)	11.3% (6.23% a 16.4%)	9% (6.1% a 16%)
- Descenso del recuento leucocitario	1 (0.6%)	16 (10.7%)	10.1% (5% a 15.2%)	10% (6.6% a 20%)
- Disgeusia	1 (0.6%)	15 (10%)	9.4% (4.5% a 14.4%)	11% (7% a 22.5%)
Inmuno-mediadas				
- Cualquier evento	45 (29.2%)	7 (4.7%)	-24.5% (-32.4% a -16.6%)	-4% (-6% a -3.1%)
Grado 3, 4 o 5				
Relacionadas con el tratamiento				
- Cualquier evento	41 (26.6%)	80 (53.3%)	26.7% (16.1% a 37.3%)	4% (2.7% a 6.2%)
- Grave	29 (18.58%)	29 (19.3)	0.7% (-8% a 9.53%)	
- Causa de discontinuación	8 (5.2%)	9 (6%)	0.8% (-4.4% a 6%)	
- Causa de muerte	1 (0.6%)	3 (2%)	1.4% (-1.2% a 4%)	
- Náuseas	0	3 (2%)	2% (-0.2% a 4.2%)	
- Anemia	3 (1.9%)	29 (19.3%)	17.4% (10.7% a 24%)	6% (4.2% a 9.3%)
- Fatiga	2 (1.3%)	5 (3.3%)	2% (-1.4% a 5.4%)	
- Descenso del apetito	0	4 (2.7%)	2.7% (0.1% a 5.3%)	
- Diarrea	6 (3.9%)	2 (1.3%)	-2.6% (-6.15 a 1%)	
- Neutropenia	0	20 (13.3%)	13.3% (7.9% a 18.7%)	8% (5.3% a 12.7%)
- Estomatitis	0	2 (1.3%)	1.3% (-0.5% a 3.1%)	
- Descenso del recuento de neutrófilos	0	6 (4%)	4% (0.9% a 7.14%)	
- Descenso del recuento plaquetario	0	9 (6%)	6% (2.2% a 9.8%)	17% (10.2% a 45.5%)
- Trombocitopenia	0	8 (5.3%)	5.3% (1.7% a 8.9%)	19% (11.2% a 58.3%)
- Descenso del recuento leucocitario	0	3 (2%)	2% (-0.2% a 4.2%)	
Inmuno-mediadas				
- Cualquier evento	15 (9.7%)	1 (0.7%)	-9% (-13.9% a -4.1%)	-11% (-24.2% a -7.2%)
- Neumonitis	4 (2.6%)	1 (0.7%)	-1.9% (-4.8% a 1%)	
- Reacciones cutáneas graves	6 (3.9%)	0	-3.9% (-7% a -0.8%)	-26% (-118.7% a -14.4%)
- Colitis	2 (1.3)	0	-1.3% (-3.1% a 0.5)	

Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823-33. ¹⁷

Según los últimos datos del IASLC 18th World Conference on Lung Cancer, con una mediana de seguimiento de 25,2 meses: Los efectos adversos fueron menos frecuentes en el brazo de pembrolizumab que en el grupo control (76.6% vs 90.0%, respectivamente) como lo fueron los efectos adversos grado 3-5 (31.2% versus 53.3%)²⁰.

6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

No procede. Ver punto anterior.

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

No procede.

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

USO EN POBLACIONES ESPECIALES:

Pediatría: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de pembrolizumab en niños menores de 18 años.

Mayores de 65 años: en general, no se han notificado diferencias en la seguridad o la eficacia en esta población. No es necesario un ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal: No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha estudiado pembrolizumab en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática: No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se ha estudiado pembrolizumab en pacientes con insuficiencia moderada o grave.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

INTERACCIONES

No se han realizado estudios formales de interacciones medicamentosas farmacocinéticas con pembrolizumab.

Se debe evitar el uso de corticosteroides sistémicos o de inmunosupresores antes de comenzar el tratamiento con pembrolizumab, debido a su posible interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de pembrolizumab. Aunque si se pueden usar corticosteroides sistémicos u otros inmunosupresores después de comenzar el tratamiento con pembrolizumab, para tratar las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario.

EMBARAZO

No hay datos relativos al uso de pembrolizumab en mujeres embarazadas. Ya que las inmunoglobulinas humanas G4 atraviesan la barrera placentaria, pembrolizumab no se debe usar durante el embarazo a menos que el estado clínico de la mujer precise tratamiento.

LACTANCIA

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con pembrolizumab, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con pembrolizumab para la madre.

MONITORIZACIÓN DE EFECTOS ADVERSOS

Monitorización de signos y síntomas de neumonitis, colitis, hepatitis (cambios en la función hepática, como aumento de las transaminasas, bilirrubina...) nefritis o disfunción renal (cambios de la función renal y creatinina) y función tiroidea (utilizando el reemplazo en caso necesario).

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

El precio se ha calculado a partir del PVL con los descuentos por RD en cada caso, más el 4% de IVA.

El cálculo de las dosis se realizó considerando una superficie corporal de 1,7m² o un peso de 70kg, teniendo en cuenta el número de viales utilizados para cada día de tratamiento con aprovechamiento de estos y utilizando la presentación más económica.

No se tiene en cuenta el mantenimiento con pemetrexed en los sujetos con histología no escamosa, por ser opcional. No se tienen en cuenta los costes directos asociados por ser similares en las distintas alternativas, a excepción de la prueba para medir la expresión de PD-L1.

Tabla 7. Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s					
	Pembrolizumab (Keytruda®)	Pemetrexed (Alimta®)+ platino	Gemcitabina+ Platino	Pacitaxel+ Platino	Vinorelbina+ platino
Precio notificado unitario (PVL-7,5%+IVA) *	Pembrolizumab 50 mg vial: 1.715,25€	Pemetrexed 100mg vial: 230,88€ Pemetrexed 500mg vial: 1.154,4€ Cisplatino 100mg vial: 23,19€ Carboplatino 600mg vial: 95,35€	Gemcitabina 2000mg vial: 90,9€ Cisplatino 100mg vial: 23,19€ Carboplatino 600mg vial: 95,35€	Pacitaxel 300mg vial: 408,39€ Cisplatino 100mg vial: 23,19€ Carboplatino 600mg vial: 95,35€	Vinorelbina 50mg vial: 32,76€ Cisplatino 100mg vial: 23,19€ Carboplatino 600mg vial: 95,35€
Posología **	200 mg administrados por vía i.v. durante 30 minutos cada 3 semanas	500 mg/m ² administrados por vía i.v. durante 10 minutos día 1 de ciclos de 21 días. Cisplatino: 75mg/m ² en perfusión durante dos horas, 30 minutos después de completar perfusión de pemetrexed día 1 del ciclo de 21 días./ Carboplatino: AUC 5 a 6 el día 1 del ciclo de 21 días	1250mg/m ² administrados en 30 minutos vía i.v. el día 1 y 8 del ciclo de 21 días. Cisplatino: 75mg/m ² una vez cada 3 semanas./ Carboplatino: AUC 5 a 6 el día 1 del ciclo de 21 días	200mg/m ² , en perfusión i.v. de 3 horas. Cisplatino: 80mg/m ² a continuación de paclitaxel. Intervalo de 3 semanas entre ciclos./ Carboplatino: AUC 5 a 6 el día 1 del ciclo de 21 días	25-30mg/m ² día 1 y 8, cada tercera semana. Cisplatino: 80-100mg/m ² día 1 en infusión de al menos 1 hora/Carboplatino: AUC 5.0-7.5 ó 300-400mg/m ²
Coste día	326,71€	Pemetrexed+cisplatino: 94,86€ Pemetrexed+carboplatino: 109,88€	Gemcitabina+cisplatino: 10,61€ Gemcitabina+carboplatino: 12,77€	Pacitaxel+cisplatino: 23,54€ Pacitaxel+carboplatino: 25,60€	Vinorelbina+cisplatino: 4,15€ Vinorelbina+carboplatino: 6,22€
Coste/ciclo (suponiendo sc 1,7 m² ó 70 kg) ***	6.861€	Pemetrexed+cisplatino: 1.962,48€+29,57€=1.992,05€ Pemetrexed+carboplatino: 162,48€+74,91€=2.307,39€	Gemcitabina+cisplatino: 193,16€+29,57€=222,73€ Gemcitabina+carboplatino: 193,16€+74,91€=268,07€	Pacitaxel+cisplatino: 462,83€+31,53€=494,36€ Pacitaxel+carboplatino: 462,83€+74,91€=537,74€	Vinorelbina+cisplatino: 55,69€+31,53€=87,22€ Vinorelbina+carboplatino: 55,69€+74,91€=130,6€
Duración del tto (días de tratamiento durante SLP) ****	309	126	126	126	126
Coste tratamiento completo	100.953,39€	Pemetrexed+cisplatino: 11.952,36€ Pemetrexed+carboplatino: 13.844,88€	Gemcitabina+cisplatino: 1.336,86€ Gemcitabina+carboplatino: 1.609,02€	Pacitaxel+cisplatino: 2.966,16€ Pacitaxel+carboplatino: 3.226,44€	Vinorelbina+cisplatino: 522,9€ Vinorelbina+carboplatino: 783,72€
Coste incremental (diferencial)	+87.108,51€	Pemetrexed + Carboplatino se considera referencia, siendo además el esquema más usado en el brazo comparador del estudio pivotal	- 12.508,02 € - 12.235,86 €	-10.878,72 € -10.618,44 €	-13.321,98 € -13.061,16 €

*PVL -Descuento por R.D. +IVA

** Se utilizan las dosis del ensayo KEYNOTE-024, excepto para vinorelbina (fármaco no evaluado en dicho ensayo)

*** Se calcula la dosis de carboplatino según la fórmula de Calvert, para conseguir un AUC de 5,5 en una población de 65 años con creatinina de 1.2 mg/dL y 70kg.

**** Se tiene en cuenta la duración máxima de tratamiento para el grupo control de 6 ciclos.

Se realiza un análisis de sensibilidad con una potencial reducción del precio en torno a un 20-36% para pembrolizumab:

Tabla 8. Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s					
	Pembrolizumab (Keytruda®)	Pemetrexed (Alimta®)+ platino	Gemcitabina+ Platino	Paclitaxel+ Platino	Vinorelbina+ platino
Precio unitario (PVL+IVA) *	Pembrolizumab 50 mg vial: 1.086,48€	Pemetrexed 100mg vial: 230,88€ Pemetrexed 500mg vial: 1.154,4€ Cisplatino 100mg vial: 23,19€ Carboplatino 600mg vial: 95,35€	Gemcitabina 2000mg vial: 90,9€ Cisplatino 100mg vial: 23,19€ Carboplatino 600mg vial: 95,35€	Paclitaxel 300mg vial: 408,38€ Cisplatino 100mg vial: 23,19€ Carboplatino 600mg vial: 95,35€	Vinorelbina 50mg vial: 32,76€ Cisplatino 100mg vial: 23,19€ Carboplatino 600mg vial: 95,35€
Posología **	200mg administrados por vía i.v. durante 10 minutos día 1 de ciclos de 21 días. Cisplatino: 75mg/m ² en perfusión durante dos horas, 30 minutos después de completar perfusión de pemetrexed día 1 del ciclo de 21 días./ Carboplatino: AUC 5 a 6 el día 1 del ciclo de 21 días	500 mg/m ² administrados por vía i.v. durante 10 minutos día 1 de ciclos de 21 días. Cisplatino: 75mg/m ² una vez cada 3 semanas./ Carboplatino: AUC 5 a 6 el día 1 del ciclo de 21 días	1250mg/m ² administrados en 30 minutos vía i.v. el día 1 y 8 del ciclo de 21 días. Cisplatino: 80mg/m ² tras paclitaxel. 3 semanas entre ciclos./ Carboplatino: AUC 5 a 6 el día 1 del ciclo de 21 días	200mg/m ² , en perfusión i.v. de 3 horas. Cisplatino: 80mg/m ² tras paclitaxel. 3 semanas entre ciclos./ Carboplatino: AUC 5 a 6 el día 1 del ciclo de 21 días	25-30mg/m ² día 1 y 8, cada tercera semana. Cisplatino: 80-100mg/m ² día 1 en infusión de al menos 1 hora/Carboplatino: AUC 5,0-7,5 ó 300-400mg/m ²
Coste día	206,95€	Pemetrexed+cisplatino: 94,86€ Pemetrexed+carboplatino: 109,88€	Gemcitabina+cisplatino: 10,61€ Gemcitabina+carboplatino: 12,77€	Paclitaxel+cisplatino: 23,54€ Paclitaxel+carboplatino: 25,60€	Vinorelbina+cisplatino: 4,15€ Vinorelbina+carboplatino: 6,22€
Coste/ciclo (suponiendo sc 1,7 m² ó 70 kg) ***	4.345,92€	Pemetrexed+cisplatino: 1.962,48€+29,57€=1.992,05€ Pemetrexed+carboplatino: 1.962,48€+74,91€=2.037,39€	Gemcitabina+cisplatino: 193,16€+29,57€=222,73€ Gemcitabina+carboplatino: 193,16€+74,91€=268,07€	Paclitaxel+cisplatino: 462,83€+31,53€=494,36€ Paclitaxel+carboplatino: 462,83€+74,91€=537,74€	Vinorelbina+cisplatino: 55,69€+31,53€=87,22€ Vinorelbina+carboplatino: 55,69€+74,91€=130,6€
Duración del tto (SLP) ****	309	126	126	126	126
Coste tratamiento completo	63.947,11€	Pemetrexed+cisplatino: 11.952,36€ Pemetrexed+carboplatino: 13.844,88€	Gemcitabina+cisplatino: 1.336,86€ Gemcitabina+carboplatino: 1.609,02€	Paclitaxel+cisplatino: 2.966,16€ Paclitaxel+carboplatino: 3.226,44€	Vinorelbina+cisplatino: 522,9€ Vinorelbina+carboplatino: 783,72€
Coste incremental (diferencial)	+ 50.102,23 €	Pemetrexed + Carboplatino se considera referencia, siendo además el esquema más usado en el brazo comparador del estudio pivotal	- 12.508,02 € - 12.235,86 €	-10.878,72 € -10.618,44 €	-13.321,98 € -13.061,16 €

*PVL - Descuento por R.D. +IVA

** Se utilizan las dosis del ensayo KEYNOTE-024, excepto para vinorelbina (fármaco no evaluado en dicho ensayo)

*** Se calcula la dosis de carboplatino en según la fórmula de Calvert, para conseguir un AUC de 5,5 en una población de 65 años con creatinina de 1.2 mg/dL y 70kg.

**** Se tiene en cuenta la duración máxima de tratamiento para el grupo control de 6 ciclos.

7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

Se ha realizado una búsqueda en la base de datos MEDLINE/PubMed con lenguaje libre utilizando los términos “pembrolizumab” AND “cost-effectiveness”, obteniéndose un único estudio para esta indicación:

Min Huang, Yanyan Lou, James Pellissier et al. Cost Effectiveness of Pembrolizumab vs. Standard-of-Care Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic NSCLC that Expresses High Levels of PD-L1 in the United States. *Pharmacoeconomics* (2017) 35:831–844 DOI 10.1007/s40273-017-0527-z

Se trata de un estudio de coste eficacia de pembrolizumab frente a quimioterapia estándar en primera línea en pacientes con CPNM con expresión PD-L1>50%. Los resultados de eficacia los extrae del estudio KEYNOTE+024, la perspectiva es la del sistema sanitario público en USA (asumiendo un 80% del coste) y con un horizonte en el caso base de 20 años. La calidad de vida se calculó en base a las dimensiones del EuroQoL, recogidas en el ensayo y utilizando algoritmos publicados. La tasa de descuento se fijó en un 3%. Se llevaron a cabo distintos análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos para valorar la robustez del modelo, considerando distintas alternativas de resultados de SG, horizonte temporal, descuentos, otros resultados y parámetros relacionados con los resultados.

El modelo establece en su caso base un aumento en la SLP de 1,62 años y 1,05 QALYs, con un coste incremental de 102.439\$ comparado con quimioterapia convencional. Los distintos análisis de sensibilidad efectuados le otorgan un 87% de probabilidad de que el coste eficacia incremental se encuentre por debajo de 150.000\$/QALY, lo que considera que puede considerarse costo-efectivo considerando los distintos umbrales de coste efectividad publicados en ese entorno recientemente, que oscilan desde los 50.000\$/QALY hasta otros casos que lo elevan a 150.000\$/QALY .

En cualquier caso, es importante señalar que el estudio concluye diferenciando que el tratamiento se pueda considerar costo-efectivo (o no) de que el impacto económico que supondría incorporar el tratamiento pueda ser asumible por el sistema.

NICE [TA447]. Technology appraisal guidance. Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer. Published date: 28 June 2017.

El NICE recomienda el uso de pembrolizumab como opción terapéutica en el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM metastásico que presenten expresión de PD-L1 $\geq 50\%$ y no tengan mutaciones de EGFR o translocaciones de ALK, si:

- Se suspende el tratamiento con pembrolizumab tras dos años de tratamiento y no hay progresión de la enfermedad.
- MSD ofrece un descuento en el precio que haga que pembrolizumab esté disponible para el NHS a un costo inferior. Los términos financieros del acuerdo son confidenciales.

El NICE por tanto, establece otras dos condiciones para hacer así el tratamiento más coste efectivo. Ante la falta de datos de la duración de tratamiento óptima, se ve factible suspender el tratamiento a los dos años.

Estima el coste eficacia incremental entre 41.213£ por año de vida ajustado por calidad (AVAC), 51.925£ por AVAC y de 84.868£ por AVAC según la duración máxima de tratamiento (1 año, 3 años o hasta fallecimiento)

Actualmente el NICE está realizando una revisión del Technology appraisal de pembrolizumab en esta indicación, sin fecha prevista de publicación (Pembrolizumab for untreated PD-L1 positive metastatic non-small-cell lung cancer (CDF Review of TA447) [ID1349]).

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

Se realiza una estimación del CEI teniendo en cuenta los datos de SLP del ensayo KEYNOTE-024, ya que no se alcanzó la mediana de supervivencia global.

Tabla 9. Coste Eficacia Incremental (CEI)

VARIABLES CONTINUAS

	VARIABLE evaluada	Eficacia de A: mediana SLP Pembrolizumab	Eficacia de B: mediana SLP tratamiento estándar de primera línea	Diferencia de eficacia (IC95%)	Coste incremental	CEI (IC95%)
Pembrolizumab vs quimioterapia estándar en primera línea	SLP	10,3 meses (IC 95% 6,7-no alcanzado)	6 meses (IC 95% 4,2-6,2)	4,3 meses (0,358 años)	50.102,23€	139.950,36€/año de vida libre de progresión ganado
Los datos de eficacia se extraen del apartado 4.1 y los de coste incremental del apartado 7.1 (los obtenidos en el análisis de sensibilidad).						

Según los datos del estudio KEYNOTE-024 y considerando un escenario con un menor coste del tratamiento, el coste por cada año de vida libre de progresión se estima en 139.950,36 € frente a Pemetrexed-carboplatino

Se realiza una estimación del CEI en SG teniendo en cuenta los últimos resultados presentados por J. Brahmer et al en el IASLC 18th World Conference on Lung Cancer:

Tabla 10. Coste Eficacia Incremental (CEI)

VARIABLES CONTINUAS

	VARIABLE evaluada	Eficacia de A: mediana SLP Pembrolizumab	Eficacia de B: mediana SLP tratamiento estándar de primera línea	Diferencia de eficacia (IC95%)	Coste incremental	CEI (IC95%)
Pembrolizumab vs quimioterapia estándar en primera línea	SG	30 meses (IC 95% 18,3-no alcanzado)	14,2 meses (IC 95% 9,8-19)	15,8 meses (1,32 años)	50.102,23€	37.956,23€/año de vida ganado
Los datos de eficacia se extraen del apartado 4.1 y los de coste incremental del apartado 7.1 (los obtenidos en el análisis de sensibilidad).						

Según estos datos y considerando un escenario con un menor coste del tratamiento, el coste por cada año de vida ganado se estima en 37.956,23 € frente a Pemetrexed-carboplatino. Estos datos, son preliminares y no estiman el coste por año de vida ajustado a calidad de vida (AVAC), ya que no disponemos actualmente de los datos de calidad de vida necesarios.

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

Según el Instituto Nacional de Estadística (INE), España cuenta con una población aproximada de 46,53 millones de habitantes en 2017, y Andalucía, con 8,41 millones.

En el año 2012 se diagnosticaron en España alrededor de 26.715 casos de cáncer de pulmón^{6,7}. El 53% de los nuevos pacientes con CPNM son diagnosticados en estadio IV, de los cuales el 64% son candidatos a recibir tratamiento quimioterápico (9.083 pacientes)³². Los pacientes con PD-L1≥50% se estiman en un 26%, si atendemos a las proporciones del estudio pivotal.

Por tanto, serian candidatos a recibir tratamiento 2.362 pacientes con CPNM estadio IV y PD-L1≥50%.

En Andalucía haciendo una extrapolación por población tendríamos un 18% de los casos (425 pacientes).

Un hospital andaluz de 500 camas, se estima que atendería a una población de aproximadamente 300.000 habitantes. Haciendo la misma extrapolación por población obtendríamos 15 casos anuales.

Se utilizan los costes obtenidos en el análisis de sensibilidad, utilizando los resultados de eficacia del estudio KEYNOTE-024 (SLP).

Tabla 11. Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
2.362 pacientes en España	50.102,23€	4,3 meses (0,358 años)	118.341.467,3€	845,6 años de vida libre de progresión ganados
425 pacientes en Andalucía	50.102,23€	4,3 meses (0,358 años)	21.293.447,75€	152,2 años de vida libre de progresión ganados
15 pacientes por Hospital	50.102,23€	4,3 meses (0,358 años)	751.533,15€	5,4 años de vida libre de progresión ganados

Se realiza una aproximación teniendo en cuenta los resultados de SG presentados en el IASLC 18th World Conference on Lung Cancer ²⁰.

Tabla 12. Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
2.362 pacientes en España	50.102,23€	15,8 meses (1,32 años)	118.341.467,3€	3.117,8 años de vida ganados
425 pacientes en Andalucía	50.102,23€	15,8 meses (1,32 años)	21.293.447,75€	561 años de vida ganados
15 pacientes por Hospital	50.102,23€	15,8 meses (1,32 años)	751.533,15€	19,8 años de vida ganados

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

No procede.

7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

Ver tabla apartado 7.3.

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

8.1 Descripción de la conveniencia

En el caso de Pembrolizumab, su pauta de administración es en perfusión iv de 30 minutos cada tres semanas.

8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

En este caso, dadas las alternativas, no estimamos que la forma de administración de Pembrolizumab pueda influir negativamente en la adherencia del tratamiento.

9. AREA DE CONCLUSIONES.

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

A) Aspectos clínico-terapéuticos

La combinación de cisplatino o carboplatino con un segundo quimioterápico durante cuatro ciclos es el tratamiento estándar de primera línea para los pacientes con CPNM localmente avanzado (IIIB) o metastásico (IV) y sin mutaciones EGFR o ALK.

El doblete de platino se combina con los denominados agentes de tercera generación, como paclitaxel, docetaxel, gemcitabina o vinorelbina que han demostrado tener una eficacia similar con unas tasas de respuesta próximas a un 30% y con medianas de supervivencia global de aproximadamente 10 meses.

La mayoría de los estudios realizados no muestran diferencia en cuanto a la eficacia en pacientes con tumores de células escamosas, por tanto, estas combinaciones basadas en platinos siguen siendo la primera opción de tratamiento en estos pacientes. En cuanto al tratamiento de primera línea de CPNM de células no escamosas, los dobletes de platino continúan siendo una opción de tratamiento, con la posibilidad de emplear Pemetrexed y Bevacizumab en los esquemas de tratamiento^{2,7}. En pacientes con histología no escamosa, pemetrexed en mantenimiento después de cuatro ciclos de quimioterapia basada en platino ha mostrado beneficio frente a placebo.

En este contexto aparece Pembrolizumab, un nuevo anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG4 que se une al receptor PD-1 y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2, liberando la vía PD-1 que media la inhibición de la respuesta inmune, incluyendo la respuesta inmune anti-tumoral. La inhibición de PDL1 por Pembrolizumab, permite la activación de los linfocitos T, restaurando de este modo su capacidad para detectar y atacar de forma eficaz a las células tumorales.

La inmunoterapia ha demostrado ser un gran avance en el tratamiento en segunda línea del CPNM, sin embargo, hasta ahora no existía ningún tratamiento de inmunoterapia disponible para los pacientes con CPNM avanzado sin tratamiento previo como opción de primera línea ⁷. Pembrolizumab en monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una proporción de marcador tumoral $\geq 50\%$ sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK.

La dosis recomendada de pembrolizumab es de 200 mg administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes deben recibir tratamiento con pembrolizumab hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

De acuerdo con el ensayo KEYNOTE-024, Pembrolizumab a dosis aprobadas (200mg), alcanza una SLP de 10,3 meses vs a 6 meses, con una diferencia de medianas de 4,3 meses $HR= 0,5$ (0,37-0,68) y $<0,001$, en pacientes con niveles de PD-L1 $\geq 50\%$. La mediana de SG no se alcanza en ninguno de los dos brazos de tratamiento, aunque se puede observar un aumento en la SG (HR 0,60 [IC 95% 0,41; 0,89] con tasas de SG al año del 69,9% en el brazo de pembrolizumab vs el 54,2% en el brazo control. El beneficio es consistente en todos los subgrupos en relación a la SLP.

Los resultados del análisis final de la SG del estudio KEYNOTE-024 están previstos para junio de 2018. Aunque según los últimos datos disponible, con una mediana de seguimiento de 25,2 meses, pembrolizumab obtendría una SG de 30 meses vs 14,2 meses, con una diferencia de medianas de 15,8 meses $HR= 0.63$ (95% CI, 0.47–0.86) y $P=0.002$.

Hay que tener en cuenta que hubo un 44% de pacientes del brazo control que fueron tratados con pembrolizumab tras experimentar progresión²⁶.

En el estudio principal, el tratamiento con pembrolizumab se mantenía hasta completar 35 ciclos o hasta que la enfermedad progresaba, aparecían efectos adversos severos, se retiraba el consentimiento o el investigador lo decidía. No se ha determinado beneficio de la reinstauración

del tratamiento con pembrolizumab en aquellos pacientes que lo han suspendido tras una respuesta completa o tras recibir 35 ciclos y que posteriormente vuelven a presentar progresión de la enfermedad. Sin embargo, según el IPT, parece razonable considerar de manera individualizada la reintroducción del medicamento en estas situaciones.

En cuanto a la **seguridad y tolerabilidad**, los efectos adversos relacionados con el tratamiento, tanto de tipo inmunológico como no inmunológico, ocurren con menor frecuencia en el grupo de Pembrolizumab que en el grupo de Quimioterapia, distribuyéndose de la siguiente manera:

- En el grupo de Pembrolizumab, el 73.4% sufrió eventos de cualquier grado y el 26.6% tuvo eventos de grado 3,4 o 5.
- En el grupo de Quimioterapia, el 90.0% sufrió eventos de cualquier grado y el 53.3% tuvo eventos de grado 3,4 o 5.

Entre los efectos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento en esta indicación se encuentran:

- En el grupo de Pembrolizumab (200mg): diarrea (14.3%), fatiga (10.4%) y pirexia (10.4%).
- En el grupo de Quimioterapia: anemia (44%), náuseas (43.3%) y fatiga (28.7%).

Los efectos adversos grado 3, 4 o 5 que ocurrieron con más frecuencia fueron: diarrea (3.9%) y neumonitis (2.6%) en el grupo de pembrolizumab; y anemia (19.3%), neutropenia (13.3%), reducción del número de plaquetas (6%), trombocitopenia (5.3%), reducción del número de neutrófilos (4%), fatiga (3.3%) y disminución del apetito (2.7%) en el grupo de quimioterapia.

Los efectos adversos que condujeron a la interrupción del tratamiento fueron de un 7.1% en el grupo de pembrolizumab y del 10.7% en el de quimioterapia. Un paciente murió en el día 2 de tratamiento en el grupo de pembrolizumab por causa desconocida y tres pacientes murieron en el de quimioterapia (uno por sepsis pulmonar en el día 25, otro por hemorragia pulmonar en el día 112 y un tercero por causa desconocida en el día 8).

Los efectos adversos tipo inmunológico ocurrieron en un 29.2% (reacciones cutáneas graves (3.9%), neumonitis(2.6%) y colitis(1.3%)), 9.7% de grado 3 o 4 en el grupo de pembrolizumab y en un 4.7%, 0.7% de grado 3 o 4 en el grupo de quimioterapia. No tuvo lugar ninguna reacción tipo inmune de grado 5.

Este ensayo excluye a pacientes con un performance status (ECOG)>1, por lo que se desconoce el beneficio que puedan obtener los pacientes con CPNM metastásicos y ECOG>1. Tampoco se incluyeron pacientes con mutaciones EGFR o ALK.

B) Coste, coste eficacia incremental e Impacto presupuestario

Para la realización del coste eficacia incremental hemos tomado los datos de la diferencia de medianas de SLP obtenida en el ensayo "KEYNOTE-024", de 4,3 meses, obteniendo 0,358 años de vida libre de progresión ganados.

El coste eficacia incremental de pembrolizumab comparado con quimioterapia es de 139.950,36€/año de vida libre de progresión ganado.

En el apartado de impacto presupuestario hemos visto que a nivel de toda España, se estima que durante un año serán tratados un total de 2.362 pacientes con el nuevo fármaco, siendo el coste anual adicional de 118.341.467,3 €.

En Andalucía sería de 21.293.447,75€, y en un hospital medio de 500 camas, de 751.533,15€, para tratar a 15 pacientes anuales.

Hemos realizado una aproximación del coste eficacia incremental, con los últimos datos disponibles de SG, con una diferencia de medianas de SG de 15,8 meses, obteniendo 1,32 años de vida ganados. El coste eficacia incremental de pembrolizumab comparado con quimioterapia en este caso es de 37.956,23€/año de vida ganado, sin disponer de datos de calidad de vida.

Las consideraciones finales del GCPT reflejadas en el informe de posicionamiento terapéutico establecen que el elevado impacto económico de pembrolizumab en la 1ª línea del CPNM junto con el alto coste por año libre de progresión ganado, hace que sea necesario revisar el posicionamiento cuando se disponga de datos en la supervivencia global y pueda calcularse el coste por años de vida ganados

9.2 Decisión

D-1. SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas.

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

Monoterapia para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (tumor proportion score, TPS) mayor o igual al 50% sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK

Suspensión en caso de completar 35 ciclos, así como valorar la opción de suspenderlo en pacientes que alcancen respuesta completa, pudiendo reiniciar tratamiento en estos casos si hubiere progresión.

9.4 Plan de seguimiento

Revisión en caso de aparición de resultados que identifiquen potenciales marcadores de respuesta a inmunoterapia o publicación de nuevo IPT

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica Keytruda® European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) [Internet]. [citado 13 de agosto de 2017]. Recuperado a partir de: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf
2. Novello S, Barlesi F., Califano R. et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): v1-v27, 2016.
3. Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico. [citado 13 de agosto 2017]. Recuperado de: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-pembrolizumab-Keytruda-cancer-pulmon.pdf>
4. Anticancer Fund. CPCNP: una guía para pacientes – Basada en la Guía de Práctica Clínica de la ESMO –v.2016.1. Recuperado de: http://www.anticancerfund.org/sites/default/files/documents/cancer-de-pulmon-de-celulas-no-pequenas-guia-para-pacientes_es_final_2016_1.compressed.pdf
5. Asociación española contra el cáncer, aecc. Síntomas del cáncer pulmonar.
6. Globocan 2012. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
7. Informe SEOM de evaluación de fármacos. Sociedad Española de Oncología Médica. [citado 20 de agosto 2017]. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/Informe_SEOM_de_Pembrolizumab.pdf
8. Expósito J, Escalera C, Torró C, Dominguez C (coordinadores). II Plan Integral de Oncología de Andalucía, 2007-2012 [Internet]. Sevilla: Junta de Andalucía-Consejería de Salud; 2007 [citado 1 de Septiembre 2017]. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/p_3_p_3_procesos_a_sistenciales_integrados/cancer_pulmon_nuevo/cancer_pulmon_diciembre_2014.pdf
9. AJCC TNM Staging system for Lung cancer 7th edition. 2010.
10. Manzano García M, Alegre del Rey EJ. Pembrolizumab en cáncer de pulmón no microcítico. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Septiembre de 2016.
11. Hanna N., Johnson D., Termin S., et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice. *J Clin Oncol* 35.2017 by American Society of Clinical Oncology.
12. Informe de posicionamiento terapéutico de necitumumab (Portrazza®) en cáncer de pulmón no microcítico de histología escamosa [citado 20 de septiembre 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-necitumumab-Portrazza-cancer-pulmon-NMHE.pdf>
13. Ficha Técnica Alimta® European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) [Internet]. [citado 13 de agosto de 2017]. Recuperado a partir de: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000564/WC500025611.pdf
14. Summary of product characteristics GEMZA, EMA. Recuperado de: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Gemzar_30/WC500008487.pdf
15. Ficha técnica Paclitaxel. AEMPS.
16. Ficha técnica Vinorelbina. AEMPS.
17. Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson AG. et al. KEYNOTE-024 Investigators. [Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer](#). *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1823-1833.
18. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2018-2028. doi:10.1056/NEJMoa1501824.
19. Hui R, Garon E, Goldman J, et al. Pembrolizumab as first-line therapy for patients with PD-L1-positive advanced non-small cell lung cancer: a phase 1 trial. *Ann Oncol*. 2017.
20. J. Brahmer, D. Rodríguez-Abreu, A. Robinson et al. OA 17.06 Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab vs platinum-based chemotherapy for advanced NSCLC with PD-L1 TPS ≥50%. OA 17 Immunotherapy II. Wednesday, October 18, 2017 - 14:30-16:15

21. Carbone DP., Reck M., Paz-Ares L. et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Jun 22;376(25):2415-2426. doi: 10.1056/NEJMoa1613493
22. Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer (TA447). NICE Guidance. Published: 28 Jun 2017 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta447/documents/committee-papers-4>
23. Non-small cell lung cancer. Version 8.2017 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®).
24. Postmus PE., Kerr KM., Oudkerk M. et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 28 (Supplement 4): iv1-iv21, 2017. doi:10.1093/annonc/mdx222
25. Guía clínica cáncer de pulmón. Sociedad Española de Oncología Médica [citado 20/10/2016].
26. Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico en primera línea [citado 02 de noviembre 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-pembrolizumab-Keytruda-cancer-pulmon-PL.pdf>
27. Final Recommendation for pembrolizumab (Keytruda) for Non-Small Cell Lung Cancer (First Line) pERC Meeting: July 20,2017; Early Conversion: August 23, 2017. PAN-CANADIAN ONCOLOGY DRUG REVIEW.
28. SMC Drug ID: 1239/17. Published: 10/07/2017 https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pembrolizumab_Keytruda_FINAL_June_2017_for_website.pdf.
29. *N Engl J Med.* 2015 Jun 25;372(26):2521-32. RobertC, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Pembrolizumab versus Ipilimumab in advanced Melanoma.
30. *Eur J Cancer.* 2016 Sep 2;67:46-54 Schadendorf D, Dummer R, Hauschild A, Robert C4, Hamid O, Daud A, et al. Health-related quality of life in the randomised KEYNOTE-002 study of pembrolizumab versus chemotherapy in patients with ipilimumab-refractory melanoma.
31. Herbst RS, Bass P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1540-50.
32. National Lung Cancer Audit annual report 2016 (for the audit period 2015) Published January 2017. Disponible: https://www.hqip.org.uk/public/cms/253/625/19/707/NLCA2016AnnualReport_WEB.pdf?realName=BvucDF.pdf&v=0 [access 15.11.2017].

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: Inmaculada Reyes Torres**

– **Institución en la que trabaja: IMIBIC**

– **Institución que le vincula al informe.** Ej: sociedades científicas, grupo de trabajo, etc. (contestar sólo si es diferente a la anterior):

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autor/a

2-Tutor/a

3-Revisor/a externo/a

Tras haber 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 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 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 22/11/2017

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:** Pablo Montejano Hervás

– **Institución en la que trabaja:** VHIO

– **Institución que le vincula al informe.** Ej: sociedades científicas, grupo de trabajo, etc.
 (contestar sólo si es diferente a la anterior):

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autor/a

2-Tutor/a

3-Revisor/a externo/a

Tras haber 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

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

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 22/11/2017

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:** Manuel J. Cárdenas Aranzana
- **Institución en la que trabaja:** Hospital Universitario Reina Sofía, SAS.
- **Institución que le vincula al informe.** Ej: sociedades científicas, grupo de trabajo, etc. (contestar sólo si es diferente a la anterior):

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 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 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 22/11/2017

FIRMA

9. TOFACITINIB y otras terapias biológicas en artritis reumatoide

AUTORES:

Manuel Cameán Castillo
Miguel Vázquez Real
Silvia Fénix Caballero

**INFORMES DE EVALUACIÓN DE
MEDICAMENTOS**

2018

**Grupo Hospitalario de Evaluación de
Medicamentos de Andalucía**

TOFACITINIB y otras terapias biológicas en artritis reumatoide

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Junio 2018

ISBN: 978-84-09-05916-4
Depósito legal: H-282-2018

Tabla de contenido

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	3
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud	3
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias	5
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares	6
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA	7
4.1 Mecanismo de acción	7
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación	7
4.3 Posología, forma de preparación y administración	7
4.4 Utilización en poblaciones especiales	7
4.5 Farmacocinética	8
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA	8
5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada	8
5.1.b Variables utilizadas en los ensayos	11
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos	12
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados	24
5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas	27
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones	27
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas	27
5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)	31
5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas	31
5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia	31
5.4 Evaluación de fuentes secundarias	40
5.4.1 Guías de Práctica clínica	40
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes	40
5.4.3 Opiniones de expertos	41
5.4.4 Otras fuentes	41
6.- EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD	41
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica	41
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos	41
6.2 Ensayos Clínicos comparativos	41
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad	43
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales	43

7. AREA ECONÓMICA.....	43
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental.....	43
7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados.....	49
7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios	49
7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital	49
7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.....	49
7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal	49
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.	50
8.1 Descripción de la conveniencia.....	50
8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento.....	50
9. AREA DE CONCLUSIONES.	50
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas	50
9.2 Decisión.....	50
9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF).....	51
9.4 Plan de seguimiento.....	51
10. BIBLIOGRAFÍA.....	51

Glosario:

ABT: Abatacept.
ACR: American College of Rheumatology, índice de afectación de articulaciones.
ADA: adalimumab.
ANA: Anakinra.
AR: artritis reumatoide
BAR: baricitinib
CTZ: certolizumab
DMARD: disease-modifying antirheumatic drugs (siglas en inglés de FAME)
csDMARD: DMARD convencionales
bDMARD: DMARD biológicos PCR: proteína C-reactiva
ETN: etanercept.
GOL: Golimumab FAME: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad
HAQDI: *Health Assessment Questionnaire - Disability Index*. Cuestionario de calidad de vida en artritis reumatoide.
IFX: Infliximab.
JAK: quinasas Janus
MTX: metotrexato
PLA: placebo.
TCZ: tocilizumab.
TOF: tofacitinib.
VES: velocidad de eritrosedimentación

Revisado por el Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA).

Citar este informe como: Camean-Castillo M, Vazquez-Real M, Fenix-Caballero S. TOFACITINIB en artritis reumatoide. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Junio 2018.

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: Tofacitinib

Indicación clínica solicitada: Artritis reumatoide

Autores / Revisores: Manuel Cameán Castillo¹, Miguel Vázquez Real², Silvia Fénix Caballero¹.

²U.G.C. Farmacia, Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Tipo de informe: Original

Declaración de conflicto de Intereses de los autores: 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.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

3.1 Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico: Tofacitinib

Nombre comercial: XELJANZ®

Laboratorio: Pfizer Limited

Grupo terapéutico. L04AA29 – Inmunosupresores selectivos

Vía de administración: Oral

Tipo de dispensación:

Información de registro: Aprobado FDA Noviembre 2012 ¹

Aprobado EMA Marzo 2017 ²

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL + IVA
XELJANZ® comprimidos 5mg (botella)	60	EU/1/17/1178/001	14,16 €
XELJANZ® comprimidos 5mg (botella)	180	EU/1/17/1178/002	14,16 €
XELJANZ® comprimidos 5mg (blíster)	56	EU/1/17/1178/003	14,16 €

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Descripción del problema de salud	
Definición	<p>La AR es una enfermedad autoinmune, que implica la activación de varios subconjuntos de células inmunitarias: células T con liberación de citocinas derivadas de células T, producción de autoanticuerpos (factor reumatoide y anticuerpos contra péptidos citrulinados (ACPA) por células B, y también involucra macrófagos y células similares a fibroblastos que secretan grandes cantidades de citoquinas pro-inflamatorias.</p> <p>La causa subyacente es aún desconocida, pero se cree que es el resultado de una interacción compleja de factores genéticos y ambientales</p>
Principales manifestaciones clínicas	<p>La AR se caracteriza por inflamación sinovial e hiperplasia ("hinchazón"), producción de autoanticuerpos, destrucción del cartílago y hueso que conduce a deformidad. También se asocia a menudo a complicaciones sistémicas derivadas de vasculitis junto con complicaciones cardiovasculares y pulmonares.</p> <p>Los cambios en las articulaciones se caracterizan por inflamación sinovial e hiperplasia, seguido de destrucción del cartílago y hueso que conduce a la deformidad. Los cambios erosivos en el hueso peri-articular ocurren típicamente temprano en el primer año de la enfermedad.</p> <p>El diagnóstico es clínico, basado en el examen físico, serología y radiografías. La presencia de erosiones articulares es una evidencia primaria de la AR, pero la AR puede ser diagnosticada en base a la seropositividad (factor reumatoide positivo y / o péptido anti citrulinado) en ausencia de evidencia de compromiso articular por rayos X.</p>
Incidencia y prevalencia	<p>Prevalencia de 0.5 a 1.0%, ocurre 2 -3 veces más comúnmente en mujeres que hombres aunque la diferencia del género se hace menos pronunciada cuanto más tardía sea la aparición. La incidencia aumenta con la edad y tiene su pico entre los 65 y 74 años de edad</p>
Evolución / Pronóstico	<p>La historia natural de la AR varía considerablemente y tiene al menos 3 posibles cursos de enfermedad:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Monocíclico asociado a un solo episodio que termina dentro de 2-5 años de diagnóstico inicial 2. Policíclico: los niveles de actividad de la enfermedad fluctúan a lo largo de la enfermedad 3. Progresivo: la enfermedad es progresiva y no fluctúa
Grados de gravedad / Estadiaje ⁴	<p>El Colegio Americano de Reumatología (ACR) y los criterios de clasificación de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) ayudan a definir el nivel de gravedad y el pronóstico de la enfermedad.</p> <p>Criterios de clasificación de la AR ³</p> <p>Su aplicación proporciona un puntaje de 0-10; un puntaje ≥ 6 indica la presencia de AR definida. Un paciente con un</p>

puntaje ≤ 6 no puede considerarse portador de AR definida, pero puede cumplir con los criterios más adelante. Para determinar que un paciente presenta AR definida se debe conocer la duración de los síntomas, hacer una evaluación articular completa, tener por lo menos una prueba serológica (FR o AcPC) y, una medida de la respuesta de fase aguda (velocidad de eritrosedimentación (VES) o proteína C-reactiva (PCR))

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

Las terapias disponibles para la artritis reumatoide van desde tratamientos que proporcionan en gran medida el alivio de los síntomas, tales como los AINE, a una serie de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales, siendo el antagonista de folato metotrexato (MTX) la piedra angular. Otros csDMARDs que incluyen leflunomida y sulfasalazina pueden usarse como alternativas o en combinación con MTX. Más recientemente, se han desarrollado una serie de terapias biológicas (bDMARDs) que se dirigen a las vías de respuesta inmune innatas y adaptativas, incluyendo anti-TNF, anti-IL-1, anti-IL-6 y agentes que agotan las células B. Las terapias biológicas autorizadas en Europa para el tratamiento de la artritis reumatoide incluyen:

- Una serie de inhibidores del TNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab e infliximab).
- El inhibidor de la estimulación de células T (abatacept).
- El anticuerpo anti-CD20 (rituximab).
- El anticuerpo bloqueador del receptor de IL - 6 (tocilizumab).
- El inhibidor de la IL-1 (anakinra)
- Inhibidor de las kinasas Janus: baricitinib

TOFACITINIB <i>Artritis reumatoide</i>	TOFACITINIB <i>Artritis reumatoide</i>
--	--

Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía
Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA-SAFH)
Modelo de informe base: MADRE 4.0 (GENESIS)

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares										
Nombre	Tofacitinib ⁴	Infliximab ⁵	Eiancept ⁶	Adalimumab ⁷	Golimumab ⁸	Certolizumab ⁹	Abatacept ¹⁰	Tocilizumab ¹¹	Tocilizumab	Baricitinib ¹²
Presentación	Comprimidos recubiertos	Vial	Jeringa prec., pluma, polvo-disolvente	Jeringa, pluma prec., sol. inyectable (pediátrico)	Pluma precargada	Jeringa Precargada	Jeringa, pluma precargada, vial	Vial	Jeringa precargada	Comprimidos recubiertos
Posología	5mg cada 12 horas	3mg/kg semanas 0, 2 y 6. Después c/ 8 semanas	50mg sc/semana	40 mg sc cada 2 semanas	50mg sc. una vez al mes	400mg sc semanas 0, 2 y 4; después 200mg c/ 2 semanas	125mg sc/semana con o sin dosis de carga	8mg/kg c/4 semanas	162 mg / semana	4mg una vez al día
Indicación aprobada en FT	AR en monoterapia o en combinación con MTX	AR, EA, AP EC adultos y pediatría, CU adultos y pediatría, Psoriasis	AR, A. Idiopática juvenil, AP, EA, espondiloartritis axial, Psoriasis en placas adulto y pediátrica	AR, Artritis Idiopática juvenil poliarticular, espondilitis axial, EA, AP, Psoriasis, EC adulto y pediátrica, Colitis ulcerosa	AR, EA, AP, CU, Artritis Idiopática Juvenil, Espondiloartritis axial no radiológica.	AR, espondiloartritis axial, AP	AR, AP, Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular.	AR, Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular, Artritis Idiopática Juvenil Sistémica	AR, Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular, Arteritis de Células Gigantes	AR en monoterapia o en combinación con MTX
Efectos adversos	Infecciones, infecciones del tracto respiratorio superior, cefalea, Herpes Zoster	Cefalea, náuseas, diarrea, incremento ALT, desarrollo Ac, infecciones, abscesos, infecciones del tracto respiratorio, reacciones ¹³ infusionales	Cefalea, rash, infecciones, reacciones en el lugar de inyección, Infecciones del tracto respiratorio, Ac. Niños: dolor abdominal, diarrea y vómitos ¹⁴	Cefalea, rash, desarrollo Ac, infección grave (adultos: 1,4-6,7 eventos cada 100 personas-año; niños: 2 eventos cada 100 personas-año [Burmeister, 2012]), reacciones en lugar inyección, infecciones tracto respiratorio ¹⁵	Infección, infecciones del tracto respiratorio ¹⁶	Náuseas, infecciones (graves: 3%), infecciones del tracto respiratorio ¹⁷	Cefaleas, náuseas, infecciones del tracto respiratorio superior ¹⁸	infecciones en el tracto respiratorio superior, nasofaringitis, cefalea, hipertensión y elevación de la ALT, reacciones infusionales ¹⁹	infecciones en el tracto respiratorio superior, nasofaringitis, hipertensión y elevación de la ALT	Infecciones del tracto respiratorio superior, Herpes Zoster, hipercolesterolemia, náusea, incremento ALT, tromboctosis
Utilización de recursos	Dispensación hospitalaria (Consulta atención farmacéutica primera visita+dispensación mensual). No requiere administración en hospital de día	Administración en hospital de día	Dispensación hospitalaria (Consulta atención farmacéutica primera visita+dispensación mensual) No requiere administración en hospital de día	Dispensación hospitalaria (Consulta atención farmacéutica primera visita+dispensación mensual) No requiere administración en hospital de día	Dispensación hospitalaria (Consulta atención farmacéutica primera visita+dispensación mensual) No requiere administración en hospital de día.	Dispensación hospitalaria (Consulta atención farmacéutica primera visita+dispensación mensual) No requiere administración en hospital de día.	Dispensación hospitalaria (Consulta atención farmacéutica primera visita+dispensación mensual) No requiere administración en hospital de día	Administración en hospital de día	Dispensación hospitalaria (Consulta atención farmacéutica primera visita+dispensación mensual). No requiere administración en hospital de día	Dispensación hospitalaria (Consulta atención farmacéutica primera visita+dispensación mensual). No requiere administración en hospital de día
Conveniencia	Vía oral	Vía IV Administración por personal sanitario especializado	Vía SC Auto-inyección	Vía SC Auto-inyección	Vía SC Auto-inyección	Vía SC Auto-inyección	Vía SC Auto-inyección o Vía IV, admón por personal sanitario especializado	Vía IV, admón por personal sanitario especializado	Vía SC Auto-inyección	Vía oral
Otras características diferenciales	Administración oral. Cada 12 horas diaria	Administración IV semana 0, 2, 6 y cada 8 semanas	Administración SC 1 ó 2 veces en semana	Administración SC cada 2 semanas	Administración SC, una vez al mes (el mismo día del mes)	Administración SC, semana 0, 2 y 4 y posteriormente cada 2 semanas	Administración SC semanal o IV a la semana 0, 2, 4 y cada 4 semanas	Administración IV cada 4 semanas	Administración subcutánea semanal.	Administración oral. Una vez al día

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Tofacitinib inhibe las quinasas Janus (JAK), que son enzimas intracelulares, y modula una vía de señalización que influye en los procesos celulares de la hematopoyesis y la función de las células inmunes. Las señales en esta vía se derivan de las interacciones citoquina o receptor-factor de crecimiento en la membrana celular. La inhibición de JAK evita la fosforilación y activación de transductores de señal y activadores de transcripción (STAT), que modulan la expresión de genes y otras actividades intracelulares ²⁰

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

AEMPS: 03/2017

En combinación con metotrexato, Xeljanz está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). Xeljanz puede ser administrado en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento con MTX no sea posible

EMA: 03/2017

Xeljanz en combinación con metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa (RA) de moderada a grave en pacientes adultos que han respondido inadecuadamente o que son intolerantes a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. Xeljanz se puede administrar como monoterapia en caso de intolerancia al MTX o cuando el tratamiento con MTX es inapropiado

FDA: Autorizado 11/2012-----03/2014

XELJANZ, un inhibidor de Janus quinasas (JAKs), está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide con actividad moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a metotrexato. Puede utilizarse como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros fármacos antirreumáticos no biológicos modificadores de la enfermedad (DMARD). XELJANZ no debe usarse en combinación con DMARD biológicos o potentes inmunosupresores tales como azatioprina y ciclosporina

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

1 comprimido recubierto de 5 mg tomado dos veces al día.

4.4 Utilización en poblaciones especiales.

Pediatría: La seguridad y eficacia de XELJANZ en niños y adolescentes menores de 18 años no ha sido todavía establecida

Mayores de 65 años: De los 1849 pacientes reclutados en los ensayos clínicos fase III un total de 256 pacientes eran mayores de 65 años, incluyendo 43 pacientes mayores de 75 años. Los mayores de 65 años tenían una mayor incidencia de infecciones graves y eventos adversos cardiovasculares mayores y un riesgo significativamente mayor de tumores malignos, excluyendo cancer de piel no-melanoma

Insuficiencia renal.

Se recomienda reducir la dosis de tofacitinib a 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal grave (<30 ml / min)

Insuficiencia hepática:

Se recomienda reducir la dosis de tofacitinib a 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada

4.5 Farmacocinética.

Absorción:

Tofacitinib tiene una biodisponibilidad absoluta en torno al 74%.

T_{máx}: 0,5-1h

Administración de tofacitinib es equivalente en presencia o ausencia de comida.

Distribución:

Volumen de distribución aparente (V_d): 87L

La unión a proteínas plasmáticas es del 61%. Principalmente a albúmina sérica (51%).

Metabolismo:

Mayoritariamente hepático (70%) principalmente por CYP3A4, menor grado para CYP2C19.

Eliminación:

Urinaria: 80%(29% inalterado)

Heces: 20% (7% inalterado)

El aclaramiento plasmático de tofacitinib es de 413ml/min en sujetos sanos, con una semivida de eliminación de 3 horas.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se realizó una búsqueda en PubMed, EMBASE y en clinicaltrials.gov para localizar estudios que compararan eficacia y seguridad de tofacitinib. Se seleccionaron los estudios para el análisis de la eficacia según los siguientes criterios de inclusión:

- Fármaco de estudio: Tofacitinib en artritis reumatoide.
- Ensayos clínicos fase III.
- Ensayos clínicos controlados y aleatorizados realizados en pacientes adultos.
- Para el análisis de eficacia: Variable principal de eficacia ACR20, ACR50, ACR70, DAS28-4.
- Para el análisis de seguridad: Variable principal o secundaria designada como variable de seguridad.

Búsqueda #1: clinicaltrials.gov:

Algoritmo de búsqueda:

Tofacitinib AND Rheumatoid Arthritis AND Phase III

Resultados de la búsqueda:14 ensayos

Ensayos incluidos:

Se incluyeron 6 ensayos clínicos

5 ensayos para la indicación aprobada en 2ª línea:

- A Phase 3 Study Comparing 2 Doses of CP-690,550 vs. Placebo for Treatment of Rheumatoid Arthritis (NCT00814307) ^{21,37}
- A Phase 3 Study Comparing 2 Doses Of CP-690,550 And The Active Comparator, Humira (Adalimumab) Vs. Placebo For Treatment of Rheumatoid Arthritis (NCT00853385) ^{23,42}
- A Study Comparing 2 Doses Of CP-690,550 Vs. Placebo For The Treatment Of Rheumatoid Arthritis In Patients On Other Background Arthritis Medications (NCT00856544) ^{24,54}
- A 2-Year Phase 3 Study Of CP-690,550 In Patients With Active Rheumatoid Arthritis On Background Methotrexate (NCT00847613) ^{25,35}
- Study of CP-690,550 Versus Placebo In Rheumatoid Arthritis Patients On Background Methotrexate With Inadequate Response To Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibitors (NCT00960440) ^{26,38}

1 ensayo para 1ª línea (indicación no aprobada)

- Comparing The Effectiveness And Safety Of 2 Doses Of An Experimental Drug, CP-690,550, To Methotrexate (MTX) In Patients With Rheumatoid Arthritis Who Have Not Previously Received MTX (NCT01039688) ^{28,39}

Ensayos excluidos:

Se excluyeron 8 ensayos

- NCT02831855: Actualmente reclutando pacientes ²⁹
- NCT02281552: tofacitinib 5mg vs tofacitinib 11mg una vez al día ³⁰
- NCT02092467: Actualmente reclutando pacientes ³¹
- NCT00413699: Actualmente activo ³²
- NCT01184092: Farmacocinética ³³
- NCT02566967: Actualmente activo ³⁴
- NCT02187055: Activo para el momento de la búsqueda ²²
- NCT00661661: Estudio de seguridad ²⁷

Búsqueda #2: PUBMED:

Algoritmo de búsqueda:

Therapy/Broad[filter] AND (("tofacitinib"[Supplementary Concept] OR "tofacitinib"[All Fields]) AND ("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "rheumatoid"[All Fields]) OR "rheumatoid arthritis"[All Fields] OR ("rheumatoid"[All Fields] AND "arthritis"[All Fields])) AND phase[All Fields] AND III[All Fields]) AND Clinical Trial[ptyp]

Resultado de la búsqueda: 13 ensayos

Ensayos incluidos:

Se incluyeron 5 ensayos (ya identificados en Clinicaltrials.gov, ver referencias):

4 ensayos para la indicación aprobada en 2ª línea:

- Efficacy of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis stratified by background methotrexate dose group ^{25,35} (NCT00847613)
- Effects of tofacitinib monotherapy on patient-reported outcomes in a randomized phase 3 study of patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs. ^{21,37} (NCT00814307)
- Tofacitinib with methotrexate in third-line treatment of patients with active rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from a phase III trial. ^{26,38} (NCT00960440)
- Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. ^{23,42} (NCT00853385)

1 ensayo para la indicación no aprobada en 1ª línea:

Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis.^{28,39} (NCT01039688)

Se excluyeron 8 ensayos:

- Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study.*⁴⁰
- Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial*⁴¹
- Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis.*⁴³
- Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, as monotherapy or with background methotrexate, in Japanese patients with rheumatoid arthritis: an open-label, long-term extension study.*³⁶
- Changes in serum creatinine in patients with active rheumatoid arthritis treated with tofacitinib: results from clinical trials.*⁴⁴ *
- Effects of Janus kinase inhibitor tofacitinib on circulating serum amyloid A and interleukin-6 during treatment for rheumatoid arthritis.*⁴⁵ *
- Effects of tofacitinib on lymphocytes in rheumatoid arthritis: relation to efficacy and infectious adverse events.*⁴⁶ *
- Improved pain, physical functioning and health status in patients with rheumatoid arthritis treated with CP-690,550, an orally active Janus kinase (JAK) inhibitor: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.*⁴⁷

*Sin medidas de eficacia

Búsqueda #3: EMBASE:

Algoritmo de búsqueda:

'tofacitinib'/exp OR tofacitinib AND ('phase 3 clinical trial'/exp OR 'phase 3 clinical trial') AND ('rheumatoid arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis') AND [randomized controlled trial]/lim

Resultado de la búsqueda: 20 ensayos

Se incluyeron 4 ensayos (ya identificados en Clinicaltrials.gov y Pubmed, ver referencias):

3 ensayos para la indicación aprobada en 2ª línea:

- Efficacy of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis stratified by background methotrexate dose group*^{25,35} (NCT00847613)
- Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis*^{23,42} (NCT00853385)
- Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis*^{21,43} (NCT00814307)

1 ensayo para la indicación no aprobada en 1ª línea:

-*Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis*^{28,39} (NCT01039688)

Se excluyeron 16 ensayos:

- Tofacitinib in Combination With Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis: Patient-Reported Outcomes From a Phase III Randomized Controlled Trial*⁴⁸ **

- Lack of early change in disease activity score predicts the likelihood of achieving low disease activity at month 6: Tofacitinib monotherapy versus methotrexate in methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis⁴⁹ **
- Brief Report: Remission Rates With Tofacitinib Treatment in Rheumatoid Arthritis: A Comparison of Various Remission Criteria⁵⁰ **
- Efficacy of tofacitinib in patients who are inadequate responders to disease-modifying antirheumatic drugs according to early versus late duration of rheumatoid arthritis: Post-hoc analysis of data from phase 3 trials⁵¹
- Efficacy and safety of tofacitinib following inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs⁵²
- Effect of methotrexate dose on the efficacy of tofacitinib: Treatment outcomes from a phase 3 clinical trial of patients with rheumatoid arthritis⁵³
- Tofacitinib or adalimumab versus placebo: Patient reported outcomes from a phase 3 study of active rheumatoid arthritis⁵⁴ **
- Efficacy of adalimumab and tofacitinib in rheumatoid arthritis: Post-HOC analyses from a phase 3 study⁵⁵
- Lack of early change in disease activity score predicts the likelihood of achieving low disease activity at month 6: Tofacitinib monotherapy versus methotrexate in methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis⁵⁶
- Safety of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor: Integrated data analysis from the global chronic plaque psoriasis clinical trials⁵⁷
- Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of Latin American patients with rheumatoid arthritis: Pooled efficacy and safety analyses of Phase 3 and long-term extension studies⁵⁸
- Effects of tofacitinib monotherapy on patient-reported outcomes in a randomized phase 3 study of patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs⁵⁹ **
- Tofacitinib with methotrexate in third-line treatment of patients with active rheumatoid arthritis: Patient-reported outcomes from a phase III trial⁶⁰ **
- Effects of Janus kinase inhibitor tofacitinib on circulating serum amyloid A and interleukin-6 during treatment for rheumatoid arthritis⁶¹ **
- Effects of tofacitinib on lymphocytes in rheumatoid arthritis: Relation to efficacy and infectious adverse events⁶² **
- Clinical trials: Phase III trial results for tofacitinib bring new oral DMARD therapy a step closer for patients with rheumatoid arthritis⁶³

**Sin resultados de ACR

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Tabla nº 4: Variables empleadas en los ensayo clínico NCT00814307, NCT00853385, NCT00856544, NCT00847613, NCT01039688, NCT00960440			
EFICACIA	Enunciado (1)	Descripción (2)	Variable intermedia o final (3)
Variable principal	ACR 20 semana 24 (American College of Rheumatology)	<p>Porcentaje de pacientes que alcanzan respuesta ACR20 (según American College of Rheumatology 20%).</p> <p>ACR20: Índice de afectación de articulaciones en AR y AP, basado en:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Reducción del 20% de articulaciones inflamadas. 2. Reducción del 20% de articulaciones dolorosas. 3. Reducción del 20%, en al menos 3 de los siguientes parámetros: <ol style="list-style-type: none"> a) Evaluación del dolor por el paciente (medido en escala analógica visual (EVA) de 100 mm.). b) Evaluación global de actividad de la enfermedad por el paciente (medido en escala analógica visual (EVA) de 100 mm.). c) Evaluación global de actividad de la enfermedad por el médico (medido en escala analógica visual (EVA) de 100 mm.). d) HAQ-DI. 	Final

		e) Reactantes de fase aguda, como VSG o PCR.	
Variable principal	ACR70 semana 24 (American College of Rheumatology)	Porcentaje de pacientes que alcanzan respuesta ACR70. ACR70: Índice de afectación de articulaciones en AR y AP, basado en la reducción del 70% de articulaciones inflamadas/dolorosas respectivamente y reducción del 70% de 3 de los 5 parámetros adicionales (evaluaciones globales del médico y del paciente (EVA), HAQ-DI, discapacidad y reactantes de fase aguda (como VSG o PCR). (Véase ACR20).	Final
Variable principal	HAQDI semana 12 (Health Assessment Questionnaire - Disability Index)	Cuestionario que realiza el paciente. Incluye la valoración de la capacidad para realizar actividades de la vida cotidiana. Consta de 20 preguntas que se refieren a ocho ámbitos: vestirse / arreglarse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcance, agarre y actividades de la vida diaria. Los pacientes evaluaron su capacidad de hacer cada tarea durante la semana pasada usando las siguientes categorías de respuesta: <ul style="list-style-type: none"> • Sin ninguna dificultad (0); • Con cierta dificultad (1); • Con mucha dificultad (2); • Incapaz de hacer (3). Las puntuaciones en cada tarea se suman y promedian para dar una puntuación total que varía de 0 a 3, donde cero representa ausencia de discapacidad y tres discapacidad muy graves - de alta dependencia. Cambios medios negativos desde la basal en la puntuación global indican una mejora en la capacidad funcional.	Final
Variable principal	mTSS (modified total Sharp score)	Cuantifica la erosión y el Estrechamiento del Espacio Articular (JSN) para 44 articulaciones (16 por mano y 6 por pie). La suma de las puntuaciones de mTSS oscilan entre 0 (normal) y 448 (puntuación total peor posible). Un aumento en mTSS desde la línea de base representa la progresión de la enfermedad y/o empeoramiento de las articulaciones, ningún cambio representa la detención de la progresión de la enfermedad, y una disminución representa mejoría de la enfermedad.	Final
Variable principal	Rate of DAS28-4(ESR) <2.6 (ratio de puntuación de actividad de la enfermedad)	Es una medida de la actividad de la artritis reumatoide. Se calcula a partir del recuento de articulaciones hinchadas (SJC) y el recuento de articulaciones dolorosas (TJC) utilizando el recuento de 28 articulaciones, la velocidad de sedimentación de los eritrocitos (VHS) (milímetros por hora) y la evaluación global del paciente de la actividad de la enfermedad (puntuación transformada de 0 a 10). Mayor puntuación indica más actividad de la enfermedad. DAS28-4 (ESR) menor o igual a 3.2 implica baja actividad de la enfermedad, de 3.2 a 5.1 implica moderada/alta actividad de la enfermedad moderada y menos que 2.6 implica remisión de la enfermedad	Final
SEGURIDAD	Enunciado (1)	Descripción (2)	Variable intermedia o final (3)
Variable principal	Nº de sujetos con evento adverso	Número de participantes con evento adverso	Final

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla nº1 Referencia: Lee, Fleischmann, Hall, et al. Tofacitinib versus Methotrexate in Rheumatoid Arthritis N Engl J Med 2014;370:2377-86.³⁹ (NCT01039688)

-Nº de pacientes: 926 pacientes -Diseño: Estudio fase III aleatorizado, doble ciego, multicéntrico (151 centros) -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 2:2:1 a recibir durante 24 meses: Grupo 1: tofacitinib 5 mg dos veces al día Grupo 2: tofacitinib 10 mg dos veces al día Grupo 3: metotrexato a dosis inicial de 10 mg semanal con incrementos e 5 mg cada 4 semanas hasta 20mg a las 8 semanas -Criterios de inclusión: > 18 años de edad, haber recibido un diagnóstico de artritis reumatoide según los criterios de 1987 del American College Rheumatology (ACR), artritis reumatoide activa, que se definió como la presencia de 6 o más articulaciones afectadas (de las 68 articulaciones examinadas) y 6 o más articulaciones hinchadas (de las 66 articulaciones examinadas), tener una tasa de sedimentación de eritrocitos (ESR) de más de 28 mm por hora (método Westergren) o un nivel de proteína C-reactiva de más de 7 mg por litro. Tres o más erosiones articulares distintas detectadas en radiografías de muñeca, mano o pies, y un test positivo para el factor reumatoide IgM
--

anticuerpos anti-péptidos citrulinados
 -Criterios de exclusión: Tratamiento previo con agentes alquilantes o deplecionantes de linfocitos; Hemoglobina <9,0 g / dL o hematocrito <30%, recuento de glóbulos blancos <3,0 × 10⁹ / L, recuento absoluto de neutrófilos <1,2 × 10⁹ / L, o recuento de plaquetas <100 × 10⁹ / L; tasa estimada de filtración glomerular <60 ml / min; Aspartato Aminotransferasa o alanina aminotransferasa > 1,5 × el límite superior de la normalidad; historia de otra enfermedad reumática autoinmune excepto el síndrome de Sjögren; histórico de infección severa, incluyendo hepatitis B / C o virus de la inmunodeficiencia humana; evidencia de activa, latente o inadecuadamente tratada infección por Mycobacterium tuberculosis; historia de trastorno linfoproliferativo; antecedentes de malignidad, excepto cáncer de piel de células escamosas/basales no metastásico o carcinoma cervical in situ adecuadamente tratado
 -Pérdidas: El número de pacientes que no finalizaron el tratamiento fue de 298 (tofacitinib 5mg 107; tofacitinib10mg 111; metotrexato 106)
 -Tipo de análisis: ITT modificado
 - Cálculo de tamaño muestral: Para determinar el tamaño muestral se utilizó la preservación de la estructura de la articulación medida por la puntuación Sharp total modificada (mTSS), que se planeó para proporcionar el estudio con un 90% de potencia, suponiendo una diferencia media (± SD) en la puntuación Sharp total modificada de al menos 0,9 ± 2,8 unidades. Para la respuesta de ACR 70, se planificó que el tamaño muestral dado produjera más del 90% de potencia, suponiendo una diferencia en las tasas de respuesta de 15 puntos porcentuales o más (con una respuesta de metotrexato de aproximadamente el 20%)

Resultados expresados por ITT modificado						
Variable evaluada en el estudio	Metotrexato (186 pac)	Tofacitinib 5mg (373 pac)	Tofacitinib 10mg (397 pac)	Diferencia (IC95%) MTX vs tofacitinib 5mg	Diferencia (IC95%) MTX vs tofacitinib 10mg	NNT tofacitinib 5mg
Resultado principal -Proporción de sujetos con respuesta ACR 70 (semana 24)	22/184 (12,0%)	94/369 (25,5%)	148/393 (37,7%)	13,5% (7,1% a 20%) p<0,001	25,7% (19% a 32,4%) p<0,001	8 (5 a 15)
-Cambio medio frente a la puntuación basal de mTSS	0,8 (DE 0,2)	0,2 (DE 0,1)	<0,1 (DE 0,1)	0,6 (0,57 a 0,63) p<0,001	0,7 (0,675 a 0,725) p<0,001	-----
Resultados secundarios de interés -Proporción de sujetos con respuesta ACR 70 (mes 24)	16/106 (15,2%)	91/266 (34,4%)	107/286 (37,6%)	19,3% (12,2% a 26,3%) p<0,001	22,5% (15,5% a 29,5%) p<0,001	6 (4 a 9)
-Proporción de sujetos con respuesta ACR 20 (semana 24)	93/184 (50,5%)	263/369(71,3%)	299/393(76,1%)	20,7% (12,2% a 29,3%) p<0,001	25,5% (17,2% a 33,9%) p<0,001	5 (4 a 9)
-Proporción de sujetos con respuesta ACR 20 (mes 24)	45/106 (42,4%)	171/266 (64,2%)	184/286 (64,2%)	21,6% (13% a 30,2%) p<0,001	21,8% (13,2% a 30,3%) p<0,001	5 (4 a 8)
-Proporción de sujetos que logran DAS28-4(ESR) <2,6 (semana 24)	14/184 (7,6%)	54/369 (14,6%)	86/393 (21,8%)	7,4% (2,1% a 12,8%) p<0,05	14,3% (8,7% a 19,9%) p<0,001	14 (8 a 48)
-Proporción de sujetos que logran DAS28-4(ESR) <2,6 (mes 24)	10/106 (9,9%)	55/266 (20,8%)	64/286 (22,3%)	11% (5,1% a 16,9%) p<0,001	12,5% (6,6% a 18,4%) p<0,001	10 (6 a 20)
-Proporción de sujetos que logran DAS28-4(ESR) <3,2 (semana 24)	26/184 (14%)	103/369 (27,8%)	150/393 (38,2%)	13,8% (7% a 20,6%) p<0,001	24% (17,1% a 31%) p<0,001	8 (5 a 15)
-Proporción de sujetos que logran DAS28-4(ESR) <3,2 (mes 24)	17/106 (15,8%)	93/266 (34,8%)	103/286 (36%)	18,7% (11,6% a 25,9%) p<0,001	19,9% (12,8% a 27%) p<0,001	6 (4 a 9)

-Variación de la puntuación del HAQ-DI respecto al momento basal (semana 24)	0,8	0,9	0,6	0,2 p<0,001	0,3 p<0,001	-----
-Variación de la puntuación del HAQ-DI respecto al momento basal (mes 24)	0,9	1	0,7	0,2 p<0,001	0,3 p<0,001	-----
-Calculadoras para variables binarias: RAR y NNT y sus IC 95 %.CASPe.						

Tabla nº2 Referencia: Fleischmann, Kremer, Cush, et al. Placebo-Controlled Trial of Tofacitinib Monotherapy in Rheumatoid Arthritis N Engl J Med 2012;367:495-507.⁴³ (NCT00814307)

-Nº de pacientes: 611 pacientes
 -Diseño: Estudio fase III aleatorizado, doble ciego, grupo paralelo, multicéntrico (94 centros)
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 4:4:1:1 a recibir durante 6 meses:
 Grupo 1: tofacitinib 5 mg dos veces al día durante 6 meses
 Grupo 2: tofacitinib 10 mg dos veces al día durante 6 meses
 Grupo 3: placebo durante 3 meses y posteriormente tofacitinib 5 mg dos veces al día durante 3 meses
 Grupo 4: placebo durante 3 meses y posteriormente tofacitinib 10 mg dos veces al día durante 3 meses
 Las comparaciones con placebo para los 3 primeros meses fueron realizados con los datos combinados de los 2 grupos placebo
 -Criterios de inclusión: > 18 años de edad, tener artritis reumatoide diagnosticada sobre la base del American College of Rheumatology (ACR), tener enfermedad activa definida como la presencia de 6 o más articulaciones afectadas (de las 68 articulaciones examinadas) y 6 o más articulaciones hinchadas (de las 66 articulaciones examinadas), tener una tasa de sedimentación de eritrocitos (ESR) de más de 28 mm por hora (método Westergren) o un nivel de proteína C-reactiva de más de 7 mg por litro. Además los pacientes debían tener una respuesta inadecuada a al menos un fármaco modulador de la enfermedad biológico o no biológico, debido a falta de eficacia o aparición de efectos tóxicos y haber discontinuado todos los fármacos moduladores de la enfermedad excepto dosis estables de antimaláricos. Se permitió el uso de antiinflamatorios no esteroideos y glucocorticoides (equivalente a 10mg prednisona o inferior).
 -Criterios de exclusión: Tratamiento previo con agentes alquilantes o deplecionantes de linfocitos; Hemoglobina <9,0 g / dL o hematocrito <30%, recuento de glóbulos blancos <3,0 × 10⁹ / L, recuento absoluto de neutrófilos <1,2 × 10⁹ / L, o recuento de plaquetas <100 × 10⁹ / L; tasa estimada de filtración glomerular <40 ml / min; bilirrubina total, aspartato aminotransferasa o alanina aminotransferasa > 1,5 × el límite superior de la normalidad; historia de otra enfermedad reumática autoinmune excepto el síndrome de Sjögren; infección reciente, recurrente o crónica, incluyendo hepatitis B / C o virus de la inmunodeficiencia humana; evidencia de activa, latente o inadecuadamente tratada infección por Mycobacterium tuberculosis; historia de trastorno linfoproliferativo; antecedentes de malignidad, excepto cáncer de piel de células escamosas/basales no metastásico o carcinoma cervical in situ adecuadamente tratado
 -Pérdidas: El número de pacientes que no finalizaron el tratamiento fue de 56 (tofacitinib 5mg 12; tofacitinib10mg 27; placebo seguido tofacitinib 5mg 7; placebo seguido tofacitinib 10mg 10)
 -Tipo de análisis: ITT modificado

Resultados expresados por ITT modificado

Variable evaluada en el estudio	Tofacitinib 5mg (243 pac)	Tofacitinib 10mg (245 pac)	Placebo (122 pac)	Diferencia ajustada (IC95%) placebo vs tofacitinib 5mg	Diferencia ajustada (IC95%) placebo vs tofacitinib 10mg	NNT tofacitinib 5mg
Resultado principal						
-Proporción de sujetos con respuesta ACR 20 (Semana 12)	144/241 (59,75%)	159/242 (65,7%)	32/120 (26,67%)	33,1% (23% a 43,1%) (p<0,001)	39% (29,1% a 49%) (p<0,001)	4 (3 a 5)
Variación de la puntuación del HAQ-DI respecto al momento basal en (semana 12)	-0,48 (DE 0,66)	-0,54 (DE 0,6)	-0,18 (DE 0,61)	0,6 (0,57 a 0,63) p<0,001	0,7 (0,675 a 0,725) p<0,001	-----
Proporción de sujetos que logran DAS28-4(ESR) <2,6 (semana 12)	13/232 (5,6%)	20/229 (8,73%)	5/114 (4,39%)	1,2% (-3,6% a 6%) p=0,6179	4,3% (-0,9% a 9,6%) p=0,1042	-----

Resultados secundarios de interés						
-Proporción de sujetos con respuesta ACR 50 (semana 12)	75/241 (31,1%)	89/242 (36,8%)	15/120 (12,5%)	18,6% (10,3% a 26,9%) p<0,001	24,3% (15,8% a 32,8%) p<0,001	6 (4 a 10)
-Proporción de sujetos con respuesta ACR 70 (semana 12)	37/241 (15,4%)	49/242(20,3%)	7/120(5,8%)	9,5% (3,3% a 15,7%) p=0,003	14,4% (7,8% a 21%) p<0,001	11 (7 a 31)
-Proporción de sujetos con respuesta ACR 20 (semana 2)	71/241 (29,6%)	95/242 (39,2%)	14/120 (11,8%)	17,8% (9,7% a 25,9%) p<0,001	27,6% (19,2% a 36,3%) p<0,001	6 (4 a 11)
-Proporción de sujetos con respuesta ACR 50 (semana 2)	14/241 (5,8%)	31/242 (12,9%)	5/120 (4,2%)	1,6% (-3% a 6,3%)	8,6% (3,1% a 14,2%) p=0,002	-----
-Proporción de sujetos con respuesta ACR 70 (semana 2)	5/241 (2,1%)	11/242 (4,6%)	0/120 (0%)	2,1% (0,3% a 3,9%) p<0,05	4,5% (1,9% a 7,2%) p<0,001	49 (26 a 339)
-Proporción de sujetos con respuesta ACR 20 (semana 24)	167/241 (69,3%)	172/242 (71,1%)	69/120 (57,5%)	11,8% (1,2% a 22,4%)	13,6% (3% a 24,1%)	9 (5 a 84)
-Proporción de sujetos con respuesta ACR 50 (semana 24)	101/241 (41,9%)	113/242 (46,7%)	40/120 (33,3%)	8,6% (-1,9% a 19,1%)	13,4% (2,8% a 23,9%)	-----
-Proporción de sujetos con respuesta ACR 70 (semana 24)	53/241 (22%)	71/242 (29,3%)	25/120 (20,8%)	1,2% (-7,8% a 10,1%)	8,5% (-0,8% a 17,8%)	-----
-Proporción de sujetos que logran DAS28-4(ESR) <3,2 (semana 12)	29/232 (12.5%)	39/229 (17%)	6/114 (5,3%)	7,2% (1,3% a 13,1%) p=0,002	11,8% (5,4% a 18,1%) p<0,001	14 (8 a 77)

Tabla nº3. Referencia: Burmester., Blanco, Schoeman, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial Lancet 2013; 381: 451–60 ⁴¹ (NCT00960440)

-Nº de pacientes: 399 pacientes
 -Diseño: Estudio fase III aleatorizado, doble ciego, grupo paralelo, multicéntrico (82 centros)
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 2:2:1:1 a recibir durante 6 meses:
 Grupo 1: tofacitinib 5 mg dos veces al día durante 6 meses
 Grupo 2: tofacitinib 10 mg dos veces al día durante 6 meses
 Grupo 3: placebo durante 3 meses y posteriormente tofacitinib 5 mg dos veces al día durante 3 meses
 Grupo 4: placebo durante 3 meses y posteriormente tofacitinib 10 mg dos veces al día durante 3 meses
 Las comparaciones con placebo para los 3 primeros meses fueron realizados con los datos combinados de los 2 grupos placebo
 -Criterios de inclusión: > 18 años de edad, tener artritis reumatoide activa moderada-severa diagnosticada sobre la base del American College of Rheumatology (ACR). Enfermedad activa definida como la presencia de 6 o más articulaciones afectadas (de las 68 articulaciones examinadas) y 6 o más articulaciones hinchadas (de las 66 articulaciones examinadas), tener una tasa de sedimentación de eritrocitos (ESR) de más de 28 mm por hora (método Westergren) o un nivel de proteína C-reactiva de más de 7 mg por litro. Además los pacientes debían tener una respuesta inadecuada o intolerancia a al menos un antiTNF, administrado acorde a su indicación, haber estado tomando metotrexato oral o intravenoso de forma continua durante 4 meses o más antes de la primera dosis del estudio y tener

una dosis estable de 7,5-25mg por semana durante 6 semanas o más antes de la primera dosis del estudio.
 -Criterios de exclusión: Tratamiento previo con agentes alquilantes o deplecionantes de linfocitos; Hemoglobina <9,0 g / dL o hematocrito <30%, recuento de glóbulos blancos <3,0 × 10⁹ / L, recuento absoluto de neutrófilos <1,2 × 10⁹ / L, o recuento de plaquetas <100 × 10⁹ / L; tasa estimada de filtración glomerular <40 ml / min; bilirrubina total, aspartato aminotransferasa o alanina aminotransferasa > 1,5 × el límite superior de la normalidad; historia de otra enfermedad reumática autoinmune excepto el síndrome de Sjögren; infección reciente, recurrente o crónica, incluyendo hepatitis B / C o virus de la inmunodeficiencia humana; evidencia de activa, latente o inadecuadamente tratada infección por Mycobacterium tuberculosis; historia de trastorno linfoproliferativo; antecedentes de malignidad, excepto cáncer de piel de células escamosas/basales no metastásico o carcinoma cervical in situ adecuadamente tratado
 -Pérdidas: El número de pacientes que no finalizaron el tratamiento fue de 88 (tofacitinib 5mg 26; tofacitinib10mg 31; placebo seguido tofacitinib 5mg 13; placebo seguido tofacitinib 10mg 18)
 -Tipo de análisis: ITT modificado
 -Cálculo del tamaño muestral: se realizó por separado para cada variable. Una muestra de 396 pacientes obtiene una potencia estadística superior al 90% para cada una de las variables.

Resultados expresados en ITT modificado

Variable evaluada en el estudio	Placebo (132 pac)	Tofacitinib 5mg (133 pac)	Tofacitinib 10mg (134 pac)	Diferencia ajustada (IC95%) Placebo vs tofacitinib 5mg	Diferencia ajustada (IC95%) Placebo vs tofacitinib 10mg	NNT tofacitinib 5mg
Resultado principal -Proporción de sujetos con respuesta ACR 20 (Semana 12)	32/131 (24,2%)	55/132 (41,7%)	64/133 (48,1%)	17,4% (6,3% a 28,6%) (p=0,0024)	23,9% (12,7% a 35,1%) (p<0,0001)	6 (4 a 16)
-Variación de la puntuación del HAQ-DI respecto al momento basal (Semana 12)	-0,18 (dato raro???)	-0,43 (dato raro??)	-0,46 (dato raro??)	0,25 p<0,0001	0,28 p<0,0001	-----
-Proporción de sujetos que logran DAS28-4 (ESR) <2,6 (Semana 12)	2/120 (1,7%)	8/119 (6,7%)	11/125 (8,8%)	5,1% (0% a 10,1%) (p=0,0496)	7,1% (1,7% a 12,6%) (p=0,0105)	20 (10 a ----)
Resultados secundarios de interés -Proporción de sujetos con respuesta ACR 50 (Semana 12)	11/131 (8,4%)	35/132 (26,5%)	37/133 (27,8%)	18,1% (9,2% a 27%) p<0,0001	19,4% (10,4% a 28,4%) p<0,0001	6 (4 a 11)
-Proporción de sujetos con respuesta ACR 70 (Semana 12)	2/131 (1,5%)	18/132(13,6%)	14/133(10,5%)	12,1% (5,9% a 18,3%) p<0,0001	9% (3,4% a 14,6%) p=0,0017	9 (6 a 17)
-Proporción de sujetos con respuesta ACR 20 (Semana 2)	21/131 (16%)	36/132 (27,3%)	42/133 (31,6%)	11,2% (1,4% a 21,1%) p<0,05	15,5% (5,5% a 25,6%) p<0,05	9 (5 a 72)
-Proporción de sujetos con respuesta ACR 50 (Semana 2)	2/131 (1,5%)	10/132 (7,6%)	7/133 (5,3%)	6% (1,1% a 11%) p<0,05	3,7% (-0,6% a 8,1%) p>0,05	17 (10 a 91)
-Proporción de sujetos con respuesta ACR 70 (Semana 2)	0/131 (0%)	3/132 (2,3%)	3/133 (2,3%)	2,3% (-0,3% a 4,8%) p>0,05	2,3% (-0,3% a 4,8%) p>0,05	-----
-Proporción con respuesta ACR 20 (Semana 24)	56/131 (42,7%)	68/132 (51,5%)	73/133 (54,9%)	8,8% (-3,3% a 20,8%) p>0,05	12,1% (0,2% a 24,1%) p<0,05	-----
-Proporción de sujetos con respuesta ACR	32/131 (24,4%)	49/132 (37,1%)	40/133 (30%)	12,7% (1,6% a 23,7%) p<0,05	5,6% (-5,1% a 16,4%) p>0,05	8 (5 a 63)

50 (Semana 24)						
-Proporción con respuesta ACR 70 (Semana 24)	13/131 (9,9%)	21/132 (15,9%)	21/133 (15,8%)	6% (-2,1% a 14,1%) p>0,05	5,9% (-2,2% a 13,9%) p>0,05	-----
-Proporción de sujetos que logran DAS28-4(ESR) <2,6 (Semana 24)	10/123 (8,1%)	10/122 (8,2%)	19/127 (15%)	0,1% (-6,8% a 6,9%) p>0,05	6,8% (-0,1% a 14,7%) p>0,05	-----
-Proporción de sujetos que logran DAS28-4(ESR) <3,2 (Semana 12)	6/120 (5%)	17/119 (14,3%)	26/125 (20,8%)	9,3% (1,9% a 16,7%) p<0,05	15,8% (7,7% a 23,9%) p<0,0001	11 (6 a 53)
-Proporción de sujetos que logran DAS28-4(ESR) <3,2 (Semana 24)	19/123 (15,4%)	30/122 (24,6%)	35/127 (27,6%)	9,1% (-0,8% a 19,1%) p>0,05	12,1% (2,1% a 22,2%) p<0,05	-----
-Proporción de sujetos que mejoran 0.5 puntos o más en HAQ-DI	27/131 (20,6%)	47/131 (35,9%)	53/133 (39,9%)	15,3% (4,5% a 26%) p=0,0053	19,2% (8,4% a 30,1%) p=0,0004	7 (4 a 23)
-Proporción de sujetos con respuesta ACR 20 (Semana 12) en función de n.º TNFi previos (post-hoc)						
- 1 TNFi	26/85 (30,6%)	36/83 (43,4%)	43/89 (48,3%)	12,8% (-1,7% a 27,3%) p>0,05	17,7% (3,5% a 32%) p<0,05	-----
- 2 TNFi	4/37 (10,8%)	14/37 (37,8%)	16/30 (53,3%)	27% (8,5% a 45,6%) p<0,05	42,5% (22,1% a 63%) p<0,05	4 (3 a 12)
- 3 ó > TNFi	2/9 (22,2%)	4/11 (36,4%)	5/12 (41,7%)	14,1% (-25,2% a 53,5%) p>0,05	19,4% (-19,5% a 58,4%) p>0,05	-----
-Calculadoras para variables binarias: RAR y NNT y sus IC 95 %.CASPe.						

Tabla nº4. Referencia: van der Heijde, Tanaka, Fleischmann, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in Patients With Rheumatoid Arthritis Receiving Methotrexate Twelve-Month Data From a Twenty-Four-Month Phase III Randomized Radiographic Study ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 65, No. 3, March 2013, pp 559-570 ⁴⁰ (NCT00847613)

-Nº de pacientes: 797 pacientes
 -Diseño: Estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, grupo paralelo y placebo controlado, multicéntrico (111 centros)
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 4:4:1:1 a recibir durante 12 meses:
 Grupo 1: tofacitinib 5 mg dos veces al día
 Grupo 2: tofacitinib 10 mg dos veces al día
 Grupo 3: placebo durante 3 meses y posteriormente tofacitinib 5 mg dos veces al día (si no alcanza ACR20 a los 3 meses, si lo alcanza cambio a los 6 meses)
 Grupo 4: placebo durante 3 meses y posteriormente tofacitinib 10 mg dos veces al día (si no alcanza ACR20 a los 3 meses, si lo alcanza cambio a los 6 meses)

-Criterios de inclusión: > 18 años de edad, haber recibido un diagnóstico de artritis reumatoide según los criterios de 1987 del American College Rheumatology (ACR), artritis reumatoide activa, que se definió como la presencia de 6 o más articulaciones afectadas (de las 68 articulaciones examinadas) y 6 o más articulaciones hinchadas (de las 66 articulaciones examinadas), tener una tasa de sedimentación de eritrocitos (ESR) de más de 28 mm por hora (método Westergren) o un nivel de proteína C-reactiva de más de 7 mg por litro. Los pacientes debían tener evidencia de tener 3 erosiones articulares distintas en la zona anteroposterior de la mano y radiografías de la muñeca y zona anteroposterior del pie o, si la evidencia de erosiones articulares radiográficas no estaba disponible, tener positividad para IgM del factor reumatoide o anticuerpos frente al péptido cíclico citrulinado. Se requerían dosis estables de metotrexato (15-25mg semanal durante 6 semanas); se permitieron dosis estables menores de 15mg por razones de seguridad. También se permitieron dosis estables de corticoide a bajas dosis (10 o menos mg de prednisona o equivalente) y antiinflamatorios no esteroideos. El uso previo de DMARD biológico o no fue permitido.

-Criterios de exclusión: Hemoglobina <9,0 g / dL o hematocrito <30%, recuento de glóbulos blancos <3,0 × 10⁹ / L, recuento absoluto de neutrófilos <1,2 × 10⁹ / L, o recuento de plaquetas <100 × 10⁹ / L; tasa estimada de filtración glomerular <40 ml / min; Aspartato Aminotransferasa o alanina aminotransferasa > 1,5 × el límite superior de la normalidad; infección reciente, actual o crónica incluyendo hepatitis B / C o virus de la inmunodeficiencia humana; evidencia de activa, latente o inadecuadamente tratada infección por Mycobacterium tuberculosis; historia de trastorno linfoproliferativo; antecedentes de malignidad, excepto cáncer de piel de células escamosas/basales no metastásico o carcinoma cervical in situ adecuadamente tratado

-Pérdidas: El número de pacientes que no finalizaron el tratamiento fue de 154 (tofacitinib 5mg 71; tofacitinib10mg 51; placebo seguido tofacitinib 5mg 17; placebo seguido tofacitinib 10mg 15)

-Tipo de análisis: ITT modificado

- Cálculo de tamaño muestral: El tamaño de la muestra se determinó en base a la progresión estructural (mTSS). Se utilizó una simulación, suponiendo una progresión media de 0,6 en tofacitinib y 1,4 en placebo y una variedad de desviaciones estándar similares a las de la literatura, con el placebo aproximadamente el doble que el tofacitinib. Un tamaño de muestra de 800 dio ~ 90% de potencia (88-99% se observó en varias simulaciones). Para el análisis ACR20, esto produjo una potencia > 90% asumiendo una diferencia en las tasas de respuesta de ≥ 20% y una respuesta placebo ~ 30%; Para el análisis de la función física (HAQ-DI, mes 3), esto resultó en > 90% de potencia para diferencias de ≥0,30 (suponiendo una desviación estándar de 0,75); Y para DAS28 <2,6, esto resultó en un 99% de poder para las diferencias en las tasas de respuesta de ≥ 15% (con respuesta placebo en 10%).

Resultados expresados en ITT modificado

Variable evaluada en el estudio	Placebo (160 pac)	Tofacitinib 5mg (321 pac)	Tofacitinib 10mg (316 pac)	Diferencia ajustada (IC95%) Placebo vs tofacitinib 5mg	Diferencia ajustada (IC95%) Placebo vs tofacitinib 10mg	NNT tofacitinib 5mg
Resultado principal						
-Proporción de sujetos con respuesta ACR 20 (Semana 24)	41/160 (25,3%)	165/321 (51,5%)	195/316 (61,8%)	26,2% (17,7% a 35,1%) (p<0,0001)	36,5% (28,1% a 45,3%) (p<0,0001)	4 (3 a 6)
-Cambio medio frente a la puntuación basal de mTSS (Semana 24)	0,47	0,12	0,06	0,35 p=0,0792	0,41 p<0,05	-----
-Variación de la puntuación del HAQ-DI respecto al momento basal (Semana 12)	-0,15	-0,40	-0,54	0,25 p no declarada por no tener significación estadística mTSS	0,39 p<0,0001	-----
-Proporción de sujetos que logran DAS28-4(ESR) <2,6 (Semana 24)	1,6%	7,2%	16%	5,6% (p no declarada por no tener significación estadística mTSS)	14,4% (p<0,0001)	-----
Resultados secundarios de interés						
-Proporción de sujetos que logran una respuesta ACR 50 (Semana 24)	(8,4%)	(32,4%)	(43,7%)	24% p<0,0001	35,3% p<0,0001	-----
-Proporción de						

sujetos con respuesta ACR 70 (Semana 24)	(1,3%)	(14,6%)	(22,3%)	13,3% p<0,0001	21% p<0,0001	-----
-Proporción de sujetos con respuesta ACR 20 (mes 12)	(No proporcionado)	(48,5%)	(57%)	(no calculable)	(no calculable)	(no calculable)
-Proporción de sujetos con respuesta ACR 50 (mes 12)	(No proporcionado)	(32,7%)	(41,1%)	(no calculable)	(no calculable)	(no calculable)
-Proporción de sujetos con respuesta ACR 70 (mes 12)	(No proporcionado)	(18,8%)	(27,5%)	(no calculable)	(no calculable)	(no calculable)
-Proporción de sujetos que logran DAS28-4(ESR) <2,6 (mes 12)	(No proporcionado)	(10,6%)	(15,2%)	(no calculable)	(no calculable)	(no calculable)
-Proporción de sujetos que logran DAS28-4(ESR) <3, (semana 24)	(3,1%)	(14,3%)	(28,4%)	11,2% p<0,0001	25,3% p<0,0001	-----
-Proporción de sujetos que logran DAS28-4(ESR) <3,2 (mes 12)	(No proporcionado)	(23,4%)	(30,7%)	(no calculable)	(no calculable)	(no calculable)
-Variación de la puntuación del HAQ-DI respecto al momento basal (semana 12)	-0,17 (DE 0,05)	-0,48 (DE 0,03)	-0,62 (DE 0,03)	0,31 p<0,0001	0,45 p<0,0001	-----
-Cambio medio frente a la puntuación basal de mTSS (mes 12)	0,92	0,29	0,05	0,63 p=0,0558	0,87 p<0,001	-----
-Calculadoras para variables binarias: RAR y NNT y sus IC 95 %.CASPe.						

Tabla nº5. Referencia: Kremer, Li, Hall, et al; Tofacitinib in Combination With Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Ann Intern Med. 2013;159:253-261. ⁵⁴ (NCT00856544)

-Nº de pacientes: 792 pacientes
 -Diseño: Estudio fase III, un año, aleatorizado, doble ciego, placebo controlado, multicéntrico (114 centros)
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 4:4:1:1 a recibir durante 12 meses:
 Grupo 1: tofacitinib 5 mg dos veces al día
 Grupo 2: tofacitinib 10 mg dos veces al día
 Grupo 3: placebo durante 3 meses y posteriormente tofacitinib 5 mg dos veces al día (si no alcanza ACR20 a los 3 meses, si lo alcanza cambio a los 6 meses)
 Grupo 4: placebo durante 3 meses y posteriormente tofacitinib 10 mg dos veces al día (si no alcanza ACR20 a los 3 meses, si lo alcanza cambio a los 6 meses)

-Criterios de inclusión: > 18 años de edad, haber recibido un diagnóstico de artritis reumatoide según los criterios de 1987 del American College Rheumatology (ACR), artritis reumatoide activa, que se definió como la presencia de 4 o más articulaciones afectadas (de las 68 articulaciones examinadas) y 4 o más articulaciones hinchadas (de las 66 articulaciones examinadas), tener una tasa de sedimentación de eritrocitos (ESR) de más de 28 mm por hora (método Westergren) o un nivel de proteína C-reactiva de más de 66,7 mmol por litro. Se requirió que los pacientes tuvieran una respuesta inadecuada a uno o más tratamientos con dosis estables de DMARD biológico o no anteriormente y continuar con uno o más DMARD no biológico a dosis estable durante el ensayo. Pacientes con dosis menor o igual a 25mg de metotrexato requerían 4 meses de terapia con 6 semanas de dosis estables antes de recibir el fármaco. Todo DMARD no permitido (definido como DMARD biológico, potente inmunosupresor como ciclosporina o azatioprina, y cualquier DMARD que podría estar contraindicado de acuerdo con la prescripción local) debió ser suspendido. Dosis estables de corticoide a bajas dosis estaba permitido (10 o menos mg de prednisona o equivalente).

-Criterios de exclusión: Tratamiento previo con agentes alquilantes en cualquier momento o deplecionantes de linfocitos dentro del año anterior a la aleatorización, Hemoglobina <90 g / L o hematocrito <30%, recuento de glóbulos blancos <3,0 × 10⁹ / L, recuento absoluto de neutrófilos <1,2 × 10⁹ / L, o recuento de plaquetas <100 × 10⁹ / L; tasa estimada de filtración glomerular <40 ml / min; Aspartato Aminotransferasa o alanina aminotransferasa > 1,5 × el límite superior de la normalidad; historia de otra enfermedad reumática autoinmune distinta del síndrome de Sjogren, histórico de cáncer (excepto cáncer de piel no-melanoma y carcinoma cervical in situ tratados) infección que requirió hospitalización o uso de terapia antimicrobiana parenteral en los 6 meses anteriores de la aleatorización, infección que requirió terapia antimicrobiana 2 semanas antes de la aleatorización, infección herpes-zoster diseminada o recurrente o infección con hepatitis B o C y VIH, y evidencia de infección por Mycobacterium tuberculosis.

-Pérdidas: El número de pacientes que no finalizaron el tratamiento fue de 136 (tofacitinib 5mg 53; tofacitinib10mg 64; placebo seguido tofacitinib 5mg 6; placebo seguido tofacitinib 10mg 13)

-Tipo de análisis: ITT modificado

- Cálculo de tamaño muestral: Para el ACR20, la primera variable a analizar en el abordaje por pasos, se calculó el tamaño muestral con un 90% de potencia asumiendo una diferencia de respuesta de al menos 20% (con un 30% de respuesta de placebo). Para el análisis del HAQ-DI el segundo endpoint en el abordaje por pasos, el resultado para el tamaño muestral con una potencia del 90% fue de 97% para diferencias de 0,3 o mayores, asumiendo una desviación estándar de 0,75. Para el análisis del DAS28-4[ESR] <2,6 el resultado para el tamaño muestral con una potencia del 90% fue de 99% para diferencias de respuesta de al menos 15% (respuesta de placebo 10%).

Resultados expresados en ITT modificado

Variable evaluada en el estudio	Placebo (159 pac)	Tofacitinib 5mg (318 pac)	Tofacitinib 10mg (318 pac)	Diferencia ajustada (IC95%) Placebo vs tofacitinib 5mg	Diferencia ajustada (IC95%) Placebo vs tofacitinib 10mg	NNT tofacitinib 5mg
Resultado principal						
-Proporción de sujetos con respuesta ACR 20 (semana 24)	49/159 (30,8%)	164/315 (52,1%)	180/318 (56,6%)	21,2% (12,2% a 30,3%) (p<0,001)	25,8% (16,8% a 34,8%) (p<0,001)	5 (4 a 9)
-Variación de la puntuación del HAQ-DI respecto al momento basal (semana 12)	-0,16	-0,44	-0,53	-0,28 (-0,19 a -0,37) p<0,001	-0,37 (-0,29 a -0,46) p<0,0001	-----
-Proporción de sujetos que logran DAS28-4(ESR) <2,6 a la (semana 24)	4/153 (2,6%)	24/284 (8,5%)	36/287 (12,5%)	5,8% (1,7% a 9,9%) (p=0,005)	9,9% (5,3% a 14,5%) (p<0,001)	18 (11 a 59)
Resultados secundarios de interés						
-Proporción de sujetos con respuesta ACR 50 (semana 24)	17/137 (12,4%)	96/270 (35,6%)	106/272 (39%)	23,1% (15,2% a 31,1%) p<0,001	26,6% (18,6% a 34,6%) p<0,001	5 (4 a 7)
-Proporción de sujetos con respuesta ACR 70 (semana 24)	3/137 (2,2%)	37/270 (13,7%)	45/272 (16,5%)	11,5% (6,7% a 16,3%) p<0,001	14,4% (9,3% a 19,4%) p<0,001	9 (7 a 15)
-Proporción de sujetos con respuesta ACR 20 (semana 12)	43/159 (27%)	177/315 (56,1%)	201/318 (63,2%)	29,1% (19,8% a 38,4%) p<0,001	36,2% (27,4% a 45,9%) p<0,001	4 (3 a 5)
-Proporción de sujetos con	15/159 (9,4%)	86/315 (27,3%)	105/318 (33%)	17,9% (11,2% a 24,6%)	23,6% (16,7% a 30,5%)	6 (5 a 9)

respuesta ACR 50 (semana 12)				$p < 0,001$	$p < 0,001$	
-Proporción de sujetos con respuesta ACR 70 (semana 12)	3/159 (2%)	27/315 (8,6%)	44/318 (13,8%)	6,7% (2,9% a 10,4%) $p = 0,001$	11,9% (7,6% a 16,3%) $p < 0,001$	15 (10 a 35)
-Proporción de sujetos que logran DAS28-4(ESR) <2,6 (semana 12)	(No proporcionado)	(No proporcionado)	(No proporcionado)	8,34% (4,13% a 12,6%) $p < 0,001$	9,66% (5,26% a 14,1%) $p < 0,001$	-----
-Variación de la puntuación del HAQ-DI respecto al momento basal (semana 24)	-0,25	-0,51	-0,56	-0,26 (-0,37 a -0,15) $p < 0,001$	-0,31 (-0,41 a -0,2) $p < 0,001$	-----
-Calculadoras para variables binarias: RAR y NNT y sus IC 95 %.CASPe.						

Tabla nº6. Referencia: van Vollenhoven, Fleischmann, Cohen, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo in Rheumatoid Arthritis N Engl J Med 2012;367:508-19. ⁴² (NCT00853385)

-Nº de pacientes: 717 pacientes
 -Diseño: Estudio fase III aleatorizado, multicéntrico (115 centros)
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control(con metotrexato de fondo): Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 4:4:4:1:1 a recibir:
 Grupo 1: tofacitinib 5 mg dos veces al día
 Grupo 2: tofacitinib 10 mg dos veces al día
 Grupo 3: 40mg de adalimumab cada 2 semanas por vía subcutánea
 Grupo 4: placebo durante 3 meses y posteriormente tofacitinib 5 mg dos veces al día (si no alcanza ACR20 a los 3 meses, si lo alcanza cambio a los 6 meses)
 Grupo 5: placebo durante 3 meses y posteriormente tofacitinib 10 mg dos veces al día (si no alcanza ACR20 a los 3 meses, si lo alcanza cambio a los 6 meses)
 -Criterios de inclusión: > 18 años de edad, haber recibido un diagnóstico de artritis reumatoide según los criterios de 1987 del American College Rheumatology (ACR), artritis reumatoide activa, que se definió como la presencia de 6 o más articulaciones afectadas (de las 68 articulaciones examinadas) y 6 o más articulaciones hinchadas (de las 66 articulaciones examinadas), tener una tasa de sedimentación de eritrocitos (ESR) de más de 28 mm por hora (método Westergren) o un nivel de proteína C-reactiva de más de 7 mg por litro. Los pacientes estuvieron recibiendo 7,5-25mg de metotrexato semanalmente y tuvieron una respuesta incompleta definida como actividad residual suficiente de la enfermedad para tener criterios de inclusión.
 -Criterios de exclusión: Tratamiento actual con otros agentes antirreumáticos, incluyendo agentes biológicos, tratamiento previo con adalimumab, falta de respuesta a tratamiento antiTNF previo; y actual infección o evidencia de infección activa o inadecuadamente tratada por Mycobacterium tuberculosis.
 -Pérdidas: El número de pacientes que no finalizaron el tratamiento fue de 161 (tofacitinib 5mg 54; tofacitinib10mg 43; adalimumab 42; placebo seguido tofacitinib 5mg 9; placebo seguido tofacitinib 10mg 13)
 -Tipo de análisis: ITT modificado
 - Cálculo de tamaño muestral: Para el ACR20 se calculó un tamaño de muestra que estimaba que daría al estudio más del 90% de potencia para detectar una diferencia de respuesta de al menos 20%, asumiendo una respuesta del 30% en el grupo placebo. Para el análisis del HAQ-DI, se estimó que el tamaño de muestra daría al estudio más del 90% de potencia para detectar una diferencia de al menos 0,3 puntos suponiendo una desviación estándar de 0,75.

Resultados expresados por ITT modificado										
Variable evaluada en el estudio	Placebo (108 pac)	Adalimumab 40mg (204 pac)	Tofacitinib 5mg (204 pac)	Tofacitinib 10mg (201 pac)	Diferencia ajustada (IC95%) Placebo vs tofacitinib 5mg	Diferencia ajustada (IC95%) adalimumab vs tofacitinib 5mg	Diferencia ajustada (IC95%) Placebo vs tofacitinib 10mg	Diferencia ajustada (IC95%) adalimumab vs tofacitinib 10mg	NNT tofacitinib 5mg vs placebo	NNT tofacitinib 5mg vs adalimumab 40mg
Resultado principal										
-Proporción de sujetos con respuesta ACR 20 (semana 24)	30/106 (28,3%)	94/199 (47,2%)	101/196 (51,5%)	103/196 (52,6%)	23,2% (12,2% a 34,3%) (p<0,001)	4,3% (-5,6% a 4,1%) p=0,3929	24,2% (13,2% a 35,3%) (p<0,001)	5,3 (-4,5% a 15,2%) p=0,2901	5 (3 a 9)	-----
-Proporción de sujetos con respuesta ACR 20 (semana 24) (incluye pac.no respondedores a sem 12)	-----	116/199 (58,3%)	119/196 (60,7%)	123/196 (62,8%)	-----	2,4% (-7,3% a 12,1%)	-----	4,5% (-5,2% a 14,1%)	-----	-----
-Variación de la puntuación del HAQ-DI respecto al momento basal (semana 12)	-0,24	-0,49	-0,55	-0,61	-0,31 (-0,43 a -0,19) p<0,001	-0,06 (-0,06 a 0,04) p=0,2609	-0,37 (-0,5 a -0,25) p<0,001	-0,12 (-0,23 a 0,02) p=0,0157	-----	-----
-Proporción de sujetos que logran DAS28-4(ESR) <2, (semana 24)	1/92 (1,1%)	12/178 (6,7%)	11/177 (6,2%)	22/176 (12,5%)	5,1% (1% a 9,3%) (p<0,05)	-0,5% (-5,6% a 4,6%) p=0,662	11,4% (6,1% a 16,7%) (p<0,001)	5,8% (-0,4% a 11,9%)	20 (11 a 101)	-----
-Proporción de sujetos que logran DAS28-4(ESR) <2,6 (semana 24) (incluye pac.no respondedores a sem 12)	-----	13/178 (7,3%)	11/177 (6,2%)	23/176 (13,1%)	-----	-1,1% (-6,3% a 4,1%)	-----	5,8% (-0,5% a 12%)	-----	-----
Resultados secundarios de interés										
-Proporción de sujetos con	13/104	52/193	71/190	66/190	24,86%	10,4%	22,23%	7,8%	5	10

	(12,5%)	(26,94%)	(37,37%)	(34,74%)	(15,5% a 34,2%) P<0,001	(1,1% a 19,7%) P<0,001	(12,95% a 31,5%) P<0,001	(-1,4% a 17%)	(4 a 8)	(6 a 91)
respuesta ACR 50 (semana 24)										
-Proporción de sujetos con respuesta ACR 70 (semana 24)	2/104 (1,9%)	18/193 (9,3%)	38/190 (20%)	41/190 (21,6%)	18,1% (11,8% a 24,3%) P<0,001	10,7% (3,7 a 17,7%)	19,6% (13,2% a 26,1%) P<0,001	12,3% (5,1% a 19,4%)	6 (5 a 9)	10 (6 a 28)
-Proporción de sujetos con respuesta ACR 20 (semana 12)	(No proporcionado)	(No proporcionado)	(No proporcionado)	(No proporcionado)	(No calculado)	(No calculado)	(No calculado)	(No calculado)	(No calculado)	(No calculado)
-Proporción de sujetos con respuesta ACR 50 (semana 12)	(No proporcionado)	(No proporcionado)	(No proporcionado)	(No proporcionado)	(No calculado)	(No calculado)	(No calculado)	(No calculado)	(No calculado)	(No calculado)
-Proporción de sujetos con respuesta ACR 70 (semana 12)	(No proporcionado)	(No proporcionado)	(No proporcionado)	(No proporcionado)	(No calculado)	(No calculado)	(No calculado)	(No calculado)	(No calculado)	(No calculado)
-Proporción de sujetos con respuesta ACR 20 (mes 12)	(No proporcionado)	(No proporcionado)	(No proporcionado)	(No proporcionado)	(No calculado)	(No calculado)	(No calculado)	(No calculado)	(No calculado)	(No calculado)
-Proporción de sujetos con respuesta ACR 50 (mes 12)	(No proporcionado)	(No proporcionado)	(No proporcionado)	(No proporcionado)	(No calculado)	(No calculado)	(No calculado)	(No calculado)	(No calculado)	(No calculado)
-Proporción de sujetos con respuesta ACR 70 (mes 12)	(No proporcionado)	(No proporcionado)	(No proporcionado)	(No proporcionado)	(No calculado)	(No calculado)	(No calculado)	(No calculado)	(No calculado)	(No calculado)
-Variación de la puntuación del HAQ-DI respecto al momento basal (semana 24)	(No proporcionado)	(No proporcionado)	(No proporcionado)	(No proporcionado)	(No calculado)	(No calculado)	(No calculado)	(No calculado)	(No calculado)	(No calculado)
-Calculadoras para variables binarias: RAR y NNT y sus IC 95 %.CASPe.										

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

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

-Diseño: Los estudios descritos son ensayos clínicos fase III, aleatorizados, doble ciego, multicéntricos, de 24 semanas (A3921032, A3921044, A3921045, A3921046, A3921064, A3921069), 1 año (A3921044) en pacientes con artritis reumatoide en 1ª línea (A3921069), 2ª línea (A3921044, A3921045, A3921046, A3921064) y 3ª línea (A3921032). Tras la aleatorización, los grupos fueron comparables respecto a las características basales, comparabilidad que se mantiene a lo largo del seguimiento en los grupos.

- Seguimiento y análisis de datos: Todos los sujetos son sometidos a un seguimiento exhaustivo y el análisis se realiza por intención de tratar, el tiempo de seguimiento, de 24 semanas a 2 años, es correcto, aunque el periodo comparativo (como máximo 24 semanas) podría considerarse escaso para una enfermedad de evolución larga.

- Variables de eficacia: En cuanto a las variables empleadas, el porcentaje de pacientes que alcanzan ACR20 a la semana 12 y a la semana 24 fueron las principales variables de eficacia, sin embargo, su relevancia clínica es reducida. Una variable de eficacia clínica más relevante es el porcentaje de pacientes que alcanzan respuesta ACR50 o ACR70, evaluadas como variables secundarias.

- Los pacientes son considerados como no respondedores cuando existía menos de 20% de mejora respecto al valor basal en el número de articulaciones inflamadas/dolorosas. Los pacientes respondedores pasaban obligatoriamente al brazo activo a la semana 24. Aunque desviar a los pacientes no respondedores a la semana 12 se justifica por el requerimiento ético de no mantener largo tiempo al paciente sin tratamiento, realmente lo que parece poco justificable es seguir planteando estudios frente a placebo. Eso condiciona que haya defectos de diseño como éste, una opción sin justificación ética, aunque esté aceptada por las agencias reguladoras.

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

- En la mayoría de estudios se emplea placebo como comparador, en lugar de un fármaco activo. Considerando el amplio arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de esta patología, el uso de placebo como comparador supone una limitación, en tanto que no permite evaluar la eficacia comparada con otros fármacos en estudios específicamente diseñados para tal fin.

- El tiempo en el que se evalúa la variable principal (12-24 semanas), resulta aceptable para disponer de una estimación a corto plazo de la eficacia del fármaco. Consideramos, sin embargo, que, al tratarse de una patología crónica que requiere conocer el comportamiento del fármaco en un periodo de tiempo superior, una medida de la eficacia a las 12-24 semanas podría ser insuficiente. No obstante lo anterior, los estudios de los demás fármacos del grupo emplean el mismo periodo de evaluación.

C. Relevancia clínica de los resultados

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

Todos los estudios mostraron diferencias estadísticamente significativas frente a placebo. No se dispone de un valor consolidado de eficacia en artritis reumatoide para ser considerado como mínima diferencia relevante. En los estudios disponibles se trató de detectar una diferencia del 20% en la variable principal vs placebo, valor sobre el que se calculó el tamaño de la muestra; sin embargo

dicha variable es ACR20, cuya relevancia clínica es, como ya se ha comentado, reducida. Podemos considerar de forma más convincente la relevancia clínica atendiendo a una variable más exigente como ACR50.

- **En los estudios en 2ª línea los resultados fueron:**

En los estudios A3921044, A3921046 y A3921064 [tofacitinib vs placebo (MTX de base en ambos)] el RAR para ACR20(variable principal) y ACR50 a la semana 24 con tofacitinib 5mg fue de:

ACR20		ACR50	
- A3921044: 26,2%		- A3921044: 24%	
- A3921046: 21,2%	p<0,001	- A3921046: 20,8%	p<0,001
- A3921064: 23,2%		- A3921064: 24,9%	

En el estudio A3921064 también se estudia tofacitinib 5mg vs adalimumab 40mg cada 2 semanas con resultado de RAR para ACR20 y ACR50 a la semana 24 de:

ACR20	ACR50
4,3% p=0.3929 a favor de tofacitinib pero no significativo.	10,4% p>0,05 a favor de tofacitinib pero no significativo.

En el estudio A3921045 (tofacitinib en monoterapia vs placebo) el RAR para ACR20 y ACR50 a la semana 24 con tofacitinib 5mg fue de:

ACR20	ACR50
11,8% p>0,05 a favor de tofacitinib pero no significativo.	8,6% p>0,05 a favor de tofacitinib pero no significativo.

- **Estudio en 3ª línea:**

En el estudio en 3ª línea A3921032 [tofacitinib vs placebo (MTX de base en ambos) tras uso de antiTNF en ambos brazos] el RAR para ACR20 y ACR50 a la semana 24 con tofacitinib 5mg fue de:

ACR20	ACR50
8,8% p>0,05 a favor de tofacitinib pero no significativo.	12,7% p<0,05 significativo a favor de tofacitinib

- **Estudio en 1ª línea:**

En el estudio en 1º línea (indicación no aprobada) A3921069 (tofacitinib vs MTX) el RAR para ACR20 y ACR50 a la semana 24 con tofacitinib 5mg fue de:

ACR20	ACR50
20,7% p<0,001 significativo a favor de tofacitinib de tofacitinib	20% p<0,001 significativo a favor de tofacitinib

Los resultados para la variable clínica ACR50 a la semana 24, más robusta, reflejaron una superioridad frente a placebo estadísticamente significativa en los estudios salvo en el estudio que no

va acompañado de MTX y en el estudio en 3º línea tras fracaso a un anti-TNF previo, con pacientes más complicados.

Respecto a las comparaciones con las posibles alternativas, dada la complejidad del escenario clínico (con multitud de fármacos para la misma indicación) y que no se dispone de comparación directa entre ellos, consideramos necesario realizar un metaanálisis para su posicionamiento

C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

Tras realizar una búsqueda bibliográfica no se encuentra estudios que evidencien equivalencia terapéutica. Solo se encuentra un estudio :

-Stevenson MD, Archer R, Tosh J, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with diseasemodifying anti-rheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying anti rheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation. HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT VOLUME 20 ISSUE 35 APRIL 2016

A razón de la publicación de este estudio se encuentran en la bibliografía metaanálisis que consideran a todos los fármacos antiTNF como uno solo como veremos más adelante

TABLE 37 American College of Rheumatology (populations 2 and 3: main trials) – probability of achieving ACR responses

Intervention	At least ACR20 (95% CrI)	At least ACR50 (95% CrI)	At least ACR70 (95% CrI)
cDMARDs	0.298 (0.255 to 0.344)	0.123 (0.098 to 0.1530)	0.042 (0.031 to 0.056)
ABT i.v. + MTX	0.573 (0.418 to 0.719)	0.328 (0.200 to 0.480)	0.156 (0.079 to 0.268)
ADA + MTX	0.615 (0.500 to 0.726)	0.368 (0.263 to 0.489)	0.183 (0.115 to 0.276)
ADA	0.499 (0.286 to 0.712)	0.264 (0.116 to 0.472)	0.115 (0.039 to 0.263)
Intensive cDMARDs	0.503 (0.293 to 0.704)	0.266 (0.120 to 0.462)	0.117 (0.041 to 0.254)
ETN + MTX	0.713 (0.576 to 0.823)	0.472 (0.330 to 0.617)	0.263 (0.157 to 0.394)
ETN	0.645 (0.467 to 0.798)	0.398 (0.237 to 0.580)	0.205 (0.100 to 0.359)
GOL + MTX	0.642 (0.469 to 0.793)	0.395 (0.239 to 0.573)	0.202 (0.101 to 0.351)
IFX + MTX	0.595 (0.466 to 0.718)	0.348 (0.236 to 0.479)	0.169 (0.099 to 0.268)
PBO	0.175 (0.063 to 0.362)	0.059 (0.015 to 0.163)	0.016 (0.003 to 0.061)
TCZ + MTX	0.706 (0.542 to 0.837)	0.464 (0.299 to 0.638)	0.256 (0.136 to 0.415)
TCZ	0.717 (0.578 to 0.830)	0.477 (0.332 to 0.627)	0.266 (0.159 to 0.405)
CTZ + MTX	0.564 (0.314 to 0.785)	0.319 (0.133 to 0.563)	0.150 (0.046 to 0.341)
ABT s.c. + MTX	0.638 (0.400 to 0.837)	0.391 (0.188 to 0.637)	0.199 (0.073 to 0.415)

El estudio concluye que hay evidencia insuficiente para diferenciar entre los tratamientos, lo cual no significa que deban considerarse como iguales. Además, a pesar de lo dicho anteriormente, señala que tocilizumab ±MTX y etanercept + MTX son los tratamientos que con mayor probabilidad serían más efectivos.

Resulta incongruente que se justifique con este estudio el considerar los distintos antiTNF como uno solo para posteriores metaanálisis ya que no hay evidencia de ello, y parece que la razón de unir todos los antiTNF es para conseguir mayor potencia estadística.

C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

Ante la ausencia de un criterio clínico consensuado sobre la magnitud del margen de equivalencia y, teniendo en cuenta, que el fracaso a un primer tratamiento biológico puede ser recuperado con una segunda línea eficaz, se considera que un valor delta del 12% (basado en el estudio de no inferioridad Weinblatt 2013 (estudio de abatacept s.c. vs adalimumab s.c.), podría ser adecuado para la evaluación de ATE en esta patología.

Como se ha comentado anteriormente, la variable ACR20 resulta de escasa relevancia clínica, por lo que parece razonable utilizar en su lugar el ACR50, variable más robusta, para la determinación de la equivalencia en eficacia.

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

No procede

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

En fecha 31/05/2017 se realiza una búsqueda bibliográfica en Pubmed y Embase:

En 2ª línea tras respuesta inadecuada a DMARD

Base de datos: Pubmed

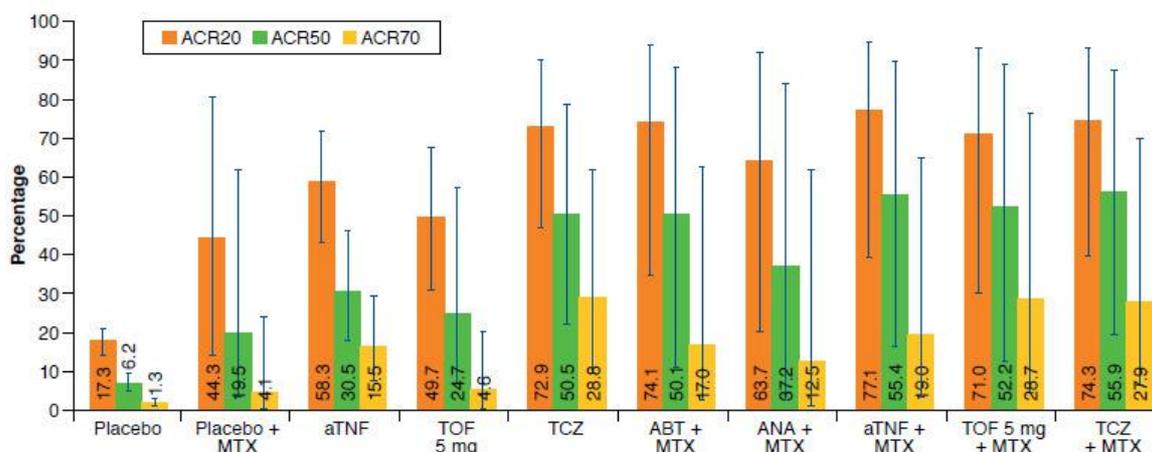
Algoritmo de búsqueda:

systematic[sb] AND (indirect[All Fields] AND comparison[All Fields] AND ("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "rheumatoid"[All Fields]) OR "rheumatoid arthritis"[All Fields] OR ("rheumatoid"[All Fields] AND "arthritis"[All Fields])))

Resultado de la búsqueda: 39 resultados, de los cuales seleccionamos uno porque el resto de resultados no cumplían criterios mínimos a nivel de elaboración (sesgos) en el metaanálisis, o realmente no eran metaanálisis

- Buckley et al (2015): *Comparative Efficacy of Novel DMARDs as Monotherapy and in Combination with Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Response to Conventional DMARDs: A Network Meta-Analysis* ⁶⁴

FIGURE 3 Probability of ACR20/50/70 Response with 95% CrI for Different Classes of Biologic Treatment with and Without MTX



ABT = abatacept; ACR20/50/70 = 20%/50%/70% improvement in American College of Rheumatology criteria; ANA = anakinra; aTNF = anti-tumor necrosis factor; CrI = credible interval; mg = milligram; MTX = methotrexate; TCZ = tocilizumab; TOF = tofacitinib.

En el estudio, los resultados para la variable ACR50 a la semana 24 muestran una similitud de eficacia entre las distintas alternativas de biológicos con MTX, a salvedad de un porcentaje menor para anakinra + MTX. El fármaco tocilizumab alcanza unos resultados similares en eficacia en monoterapia y en combinación con MTX. Los resultados del estudio muestran una mayor eficacia para la combinación de antiTNF + MTX frente a antiTNF. El estudio presenta como limitación el agrupar los distintos antiTNF considerándolos como equiparables aunque en estudios ya publicados como el informe GÉNESIS de certolizumab pegol evidencian diferencias estadísticamente significativas entre infliximab y etanercept (aunque no clínicamente). Otra limitación es la no inclusión de otro fármaco novedoso como es baricitinib, por lo que el posicionamiento posible no es completo hasta no realizar un metaanálisis incluyendo este fármaco. Los resultados del metaanálisis tienen consistencia al estar en concordancia con metaanálisis de elaboración anterior que incluyen un número menor de fármacos.

Base de datos: Embase

Algoritmo de búsqueda:

“systematic AND review AND rheumatoid AND arthritis AND ir AND dmard”

Resultado de la búsqueda: 22 resultados

Se incluyó 1 estudio (el resto de resultados no cumplían criterios mínimos a nivel de elaboración (sesgos) en el metaanálisis, o realmente no eran metaanálisis):

-Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and networkmeta-analysis⁶⁵

ACR50 Analysis 2: Odds Ratios, Risk ratios and Risk Difference for all treatment comparisons - random-effects model

Treatment	Reference	OR (95% CrI)	RR (95% CrI)	RD % (95% CrI)
TNF	PL	2.90 (2.12,4.08)	2.40 (1.88,3.07)	0.15 (0.10,0.22)
non-TNF		3.79 (2.36,6.14)	2.90 (2.05,3.96)	0.21 (0.12,0.32)
TOFA		8.50 (3.73,19.74)	4.65 (2.86,6.55)	0.40 (0.21,0.60)
MTXTNF		4.46 (3.55,5.64)	3.23 (2.75,3.79)	0.25 (0.20,0.30)
MTXnon-TNF		3.97 (2.85,5.57)	2.99 (2.36,3.74)	0.22 (0.15,0.30)
MTXTOFA		5.68 (2.82,11.71)	3.75 (2.35,5.43)	0.30 (0.15,0.48)
MTXANA		2.85 (1.00,8.53)	2.37 (1.00,4.70)	0.15 (0.00,0.40)
non-TNF	TNF	1.31 (0.75,2.26)	1.21 (0.81,1.75)	0.05 (-0.06,0.17)
TOFA		2.92 (1.24,6.89)	1.93 (1.16,2.85)	0.25 (0.05,0.44)
MTXTNF		1.54 (1.07,2.18)	1.35 (1.05,1.73)	0.09 (0.02,0.16)
MTXnon-TNF		1.37 (0.86,2.15)	1.25 (0.90,1.71)	0.07 (-0.03,0.16)
MTXTOFA		1.96 (0.91,4.30)	1.56 (0.93,2.42)	0.15 (-0.02,0.33)
MTXANA		0.98 (0.33,3.06)	0.99 (0.40,2.03)	0.00 (-0.17,0.25)
TOFA	non-TNF	2.23 (0.87,5.84)	1.60 (0.91,2.59)	0.19 (-0.03,0.41)
MTXTNF		1.17 (0.70,1.98)	1.11 (0.80,1.61)	0.04 (-0.08,0.14)
MTXnon-TNF		1.05 (0.62,1.76)	1.03 (0.73,1.49)	0.01 (-0.11,0.12)
MTXTOFA		1.50 (0.64,3.51)	1.29 (0.74,2.13)	0.09 (-0.10,0.29)
MTXANA		0.75 (0.24,2.50)	0.82 (0.33,1.76)	-0.06 (-0.25,0.21)
MTXTNF	TOFA	0.53 (0.22,1.22)	0.69 (0.49,1.14)	-0.16 (-0.36,0.05)
MTXnon-TNF		0.47 (0.19,1.12)	0.65 (0.43,1.08)	-0.18 (-0.39,0.03)

MTXTOFA		0.67 (0.22,2.01)	0.81 (0.45,1.48)	-0.10 (-0.36,0.17)
MTXANA		0.34 (0.09,1.33)	0.51 (0.20,1.17)	-0.24 (-0.51,0.07)
MTXnon-TNF	MTXTNF	0.89 (0.60,1.31)	0.93 (0.71,1.19)	-0.03 (-0.11,0.06)
MTXTOFA		1.28 (0.61,2.71)	1.16 (0.71,1.72)	0.06 (-0.11,0.24)
MTXANA		0.64 (0.22,1.96)	0.73 (0.31,1.47)	-0.09 (-0.25,0.16)
MTXTOFA	MTXnon-TNF	1.43 (0.66,3.16)	1.25 (0.75,1.93)	0.08 (-0.09,0.27)
MTXANA		0.72 (0.24,2.28)	0.79 (0.33,1.63)	-0.07 (-0.24,0.19)
MTXANA	MTXTOFA	0.50 (0.14,1.86)	0.64 (0.25,1.46)	-0.15 (-0.39,0.14)

En el estudio los resultados para la variable ACR50 a la semana 24 muestran una similitud de eficacia entre las distintas alternativas de biológicos con MTX, incluso para anakinra + MTX aunque en este caso los intervalos de confianza son muy amplios. Los resultados del estudio muestran una mayor eficacia para la combinación de antiTNF + MTX frente a antiTNF, en cambio los resultados para tofacitinib + MTX y no antiTNF + MTX frente a antiTNF no llegan a resultar superiores de forma significativa. Sin embargo, como se ha comentado antes, no existen diferencias significativas entre los distintos biológicos + MTX, por lo que se pueden considerar alternativas.

Este estudio presenta, al igual que el metanálisis anterior, la limitación de agrupar los distintos antiTNF considerándolos como equiparables aunque en estudios ya publicados como el informe GÉNESIS de certolizumab pegol⁶⁶ evidencian diferencias estadísticamente significativas entre infliximab y etanercept (aunque no clínicamente). Otra limitación es la no inclusión de otro fármaco novedoso como es baricitinib, por lo que el posicionamiento posible no es completo hasta no realizar

un metaanálisis incluyendo este fármaco. Los resultados del metaanálisis muestran discordancias con la evidencia publicada como es el hecho de presentar un resultado de tofacitinib en monoterapia superior a tofacitinib en combinación con MTX o unos resultados de anakinra + MTX que no son consistentes con los resultados de otros estudios.

En 3ª línea tras respuesta inadecuada a bDMARD:

Base de datos: Pubmed

Algoritmo de búsqueda:

((*"classification"*[MeSH Terms] OR *"classification"*[All Fields] OR *"systematic"*[All Fields]) AND *comparison*[All Fields]) AND (*"tofacitinib"*[Supplementary Concept] OR *"tofacitinib"*[All Fields]) AND (*inadequate*[All Fields] AND *response*[All Fields] AND (*"biology"*[MeSH Terms] OR *"biology"*[All Fields] OR *"biologic"*[All Fields]) AND (*"antirheumatic agents"*[Pharmacological Action] OR *"antirheumatic agents"*[MeSH Terms] OR (*"antirheumatic"*[All Fields] AND *"agents"*[All Fields]) OR *"antirheumatic agents"*[All Fields] OR *"dmard"*[All Fields]))

Resultado de la búsqueda: 3 resultados

Ninguno cumple el criterio de uso previo de bDMARD

Base de datos: Embase

Algoritmo de búsqueda:

"indirect AND comparison AND rheumatoid AND arthritis AND tofacitinib AND inadequate AND response AND biologic"

Resultado de la búsqueda: 7 resultados, de los cuales seleccionamos uno. El resto de los estudios no cumplen criterio de respuesta inadecuada a bDMARD.

Lee et al. International Journal of Rheumatic Diseases. 2016;19:11

En el estudio el resultado es favorable para tocilizumab 8mg/kg frente a los comparadores con una probabilidad de ser el mejor tratamiento para alcanzar ACR20 como segunda línea tras tratamiento biológico del 98,63% (análisis SUCRA).

Este estudio presenta como limitaciones: la variable (ACR20), que es poco exigente, y el número de comparadores ya que solo se compara tocilizumab, abatacept, rituximab y tofacitinib, excluyendo los antiTNF que en la práctica clínica son usados como líneas posteriores a un fracaso a otro antiTNF y un fármaco novedoso como es baricitinib. En cambio, nos muestra una probabilidad muy alta de que tocilizumab sea el mejor tratamiento tras fracaso a un biológico, además en este estudio los fármacos se estudian en monoterapia, por lo que acompañado de los resultados obtenidos en metaanálisis ya presentados que indican una eficacia similar de tocilizumab en monoterapia y acompañado de MTX, resulta una ventaja ya que puede servir para eliminar la administración de MTX en esta línea con la consiguiente supresión de efectos adversos asociados a MTX o para pacientes intolerantes a MTX

5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

Comparaciones indirectas:

En fecha 6 de Junio de 2017 se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed y Embase:

Búsqueda en Pubmed:

Algoritmo de búsqueda:

(indirect[All Fields] AND comparison[All Fields]) AND ("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "rheumatoid"[All Fields]) OR "rheumatoid arthritis"[All Fields] OR ("rheumatoid"[All Fields] AND "arthritis"[All Fields])) AND ("tofacitinib"[Supplementary Concept] OR "tofacitinib"[All Fields])

Resultados de la búsqueda: 2 resultados

Buckley et al (2015): metaanálisis (comentado anteriormente).
Tarp et al (2017): metaanálisis (seguridad)

Búsqueda en Embase:

Algoritmo de búsqueda:

"indirect AND comparison AND rheumatoid AND arthritis AND tofacitinib"

Resultados de la búsqueda: 19 resultados

Buckley et al (2015): metaanálisis (comentado anteriormente).
Comunicaciones a congresos

5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

Para la selección de estudios a incluir en la comparación indirecta, se revisaron, en primer lugar, los metaanálisis publicados, que se obtuvieron en las búsquedas bibliográficas anteriores. De estos, se excluyen tres estudios:

- van Vollenhoven 2011: fase II
- Kay 2008: resultados sem 16
- Kremer 2013: background DMARD en general no MTX

A fecha de 22/06/2017 se realiza una búsqueda bibliográfica en Pubmed por *clinical queries/narrow* de ensayos clínicos que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- Ensayo clínico aleatorizado, fase III, doble-ciego, que evalúe la eficacia en artritis reumatoide
- Duración del estudio 24 semanas.
- Pacientes no respondedores a MTX y naïve para agentes biológicos.

Los criterios de exclusión fueron:

- Estudios de fármacos biosimilares (porque no son objetivo del meta-análisis y no aportan consistencia a la red)

- Se excluyen del metaanálisis aquellas dosis de fármaco no aprobadas ya que supondría un aumento elevado de nodos a incluir y al no presentar bucles en la red podemos asumir el descartarlos.
- Se excluyeron estudios en fase inferior a 2
- Estudio sensibilidad de red con fármaco + mtx ó añadiendo solo fármaco en monoterapia
- Ensayos que utilizan otros DMARDs además de MTX (mayoritariamente) como background y como comparador se excluyeron al distorsionar los resultados

La estrategia de búsqueda fue:

(adalimumab or baricitinib or tocilizumab or tofacitinib or etanercept or certolizumab or anakinra or infliximab or golimumab or abatacept) and (inadequate or refractory) and rheumatoid arthritis,

Filtros:

Therapy/Narrow[filter] AND (((("adalimumab"[MeSH Terms] OR "adalimumab"[All Fields]) OR ("baricitinib"[Supplementary Concept] OR "baricitinib"[All Fields]) OR ("tocilizumab"[Supplementary Concept] OR "tocilizumab"[All Fields]) OR ("tofacitinib"[Supplementary Concept] OR "tofacitinib"[All Fields]) OR ("etanercept"[MeSH Terms] OR "etanercept"[All Fields]) OR ("certolizumab pegol"[MeSH Terms] OR "certolizumab"[All Fields] AND "pegol"[All Fields]) OR "certolizumab pegol"[All Fields] OR "certolizumab"[All Fields]) OR ("interleukin 1 receptor antagonist protein"[MeSH Terms] OR "interleukin 1 receptor antagonist protein"[All Fields] OR "anakinra"[All Fields]) OR ("infliximab"[MeSH Terms] OR "infliximab"[All Fields]) OR ("golimumab"[Supplementary Concept] OR "golimumab"[All Fields]) OR ("abatacept"[MeSH Terms] OR "abatacept"[All Fields])) AND (inadequate[All Fields] OR refractory[All Fields]) AND ("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "rheumatoid"[All Fields]) OR "rheumatoid arthritis"[All Fields] OR ("rheumatoid"[All Fields] AND "arthritis"[All Fields])))

Se encontraron 162 resultados, se incluyeron 14 ensayos que cumplían criterios de selección:

- | | | |
|----------------------|-----------------|----------------|
| -Taylor 2017 | -Choy 2012 | -Kremer 2006 |
| -Yamamoto 2013 | -Kremer 2011 | -Keystone 2004 |
| -Weinblatt 2013 | -Nishimoto 2009 | -Cohen 2004 |
| -Van der Heijde 2013 | -Keystone 2008 | -Moreland 1999 |
| -Dougados 2013 | -Schiff 2008 | |

Sólo los estudios Yamamoto 2013 y Nishimoto 2009 y Taylor 2017 no se encontraban entre los estudios obtenidos en la búsqueda bibliográfica de meta análisis publicados.

Se comparan todos los OR frente al de mejor resultado tras metaanálisis.

El delta utilizado será 12% apoyado en la bibliografía, estudio de no inferioridad Weinblatt 2013 abatacept s.c. vs adalimumab s.c. para ACR20 , nos parece razonable utilizarlo para una variable más estricta como ACR50 y es un delta casi tan exigente como el utilizado en informes génesis ya publicados como el de certolizumab pegol que era del 15%. La relevancia clínica de las diferencias encontradas en la comparación indirecta se detalla en la sección "C3. Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)".

A continuación, incluimos la tabla con los ensayos clínicos incluidos en la red:

Fármaco	Ensayos en 1ª línea Breve descripción	T (sem)	Grupo Intervención + MTX	Grupo Control + MTX	Pérdidas Grupo interv.	Pérdidas Grupo control	ACR50 (24s) Interv.	ACR50 (24s) control	p	OR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
ADALIMUMAB (ADL)	Armada 2003 Fase III	24	ADL: 40 mg / 2sem. N = 63	Placebo N = 60	42,9%	58,3%	52,4%	6,7%	0,05	15,4 (5-47,6)	45,7% (31,9-59,57)	2 (1,7-3,1)
	Keystone 2004 Fase III	52	ADL: 40 mg / 2sem. N = 207	Placebo N = 200	11%, ¹	30%, ¹	39,1%	9,5%	< 0,001	6,1 (3,5-10,6)	29,6% (21,8-37,4)	3 (2,7-4,6)
	Weinblatt 2013 Fase III ^{7*}	52	ADL: 40mg/2sem N = 328	Abatacept sc 125mg / sem N = 318	18%	13,8%	43%	46%		0,89 (0,65-1,21)	-2,9% (-10,6-4,7)	
	Van Vollenhoven 2012 Fase III	52	ADL: 40mg / 2sem N = 204	Placebo N = 108	20,6%	20,4%	26,9%	12,5%	0,0015	2,54 (1,2-5,2)	14,4% (4,5-24,2)	7 (5-23)
	Taylor 2017 (RA-BEAM) Fase III	52	ADL: 40mg / 2sem N = 330	Placebo N = 488	15%	18%	45%	19%	<0,001	3,5 (2,5-4,9)	26% (19-33)	4 (4 a 6)
	Van de Puite 2004 Fase III * 1	26	ADL: 40mg / 2sem N = 113	Placebo N = 110	28,3%	56,4%	22%	8%	<0,01	3,1 (1-9,9)	14% (1,9-25,9)	8 (4-539)
	ANALISIS COMBINADO ¹⁰		ADL: 40 mg / 2sem. N = 804	Placebo N = 856			39,9%	14,7%	****	3,8 (3-4,9)	25,2% (20,7-29,5)	4 (4-5)
	Weinblatt 1999 Fase III	24	ETC: 2 x 25 / sem. N = 59	Placebo N = 30	3%	20%	39%	3%	< 0,001	18,5 (2,4-145,5)	36,0% (2,4-145,5)	3 (2,0-4,5)
	Moreland 1999 Fase II ¹	26	ETC: 2 x 25 / sem. N = 78	Placebo N = 80	24,4%	67,5%	40%	5%	< 0,001	11,66 (2,6-53,2)	35% (20,5-49,7)	3 (3-5)
	INFILIXIMAB (IFX)	MAINI 1999 (ATTRACT) Fase III	30	IFX: 3 mg / Kg / 8 sem. N = 86	Placebo N = 88	18,6%	40,7%	27% ⁴	5% ⁴	< 0,001	7,7 (2,5-23,2)	22% (11,6-32,4)
Westhovens 2006 Fase III		52	IFX: 3 mg / Kg / 8 sem N = 360	Placebo N = 363	6,3%	7,2%	32,1% ⁵	9,7% ⁵	< 0,001	4,4 (2,9-6,7)	22,4% (16,3-28,2)	5 (4-7),7)
Schiff 2008 Fase III		52	IFX: 3 mg / Kg / 8 sem N = 165	Placebo N = 110	7,9%	2,7%	37% ⁶	20% ⁶	0,004	2,35 (1,3-4,1)	17% (6,5-27,5)	6 (4-16)
ANALISIS COMBINADO ¹⁰			IFX: 3 mg / Kg / 8 sem N = 611	Placebo N = 561			32,7%	10,9%	****	4 (2,9-5,4)	21,8% (17,3-26,4)	5 (4-6)
RITUXIMAB (RTX)												
Aprobado por EMA en 2º línea.												

	ANÁLISIS COMBINADO ¹⁰		TCZ: 8 mg / kg / 4 sem N = 603	Placebo N = 597		36,2%	10,1%	*****	5,07 (3,7-6,9)	26,1% (21,6-30,6)	4 (4-5)
GOLIMUMAB (GLM)	GO-FORWARD 2009 Fase III	52	GLM: 50 mg /4sem. N = 89 ³	Placebo N = 133	19,1%	37,1%	13,5%	< 0,001	3,76 (1,9-7,3)	23,6% (12,0-35,2)	5 (3-9)
	Keystone 2008 (RAPID 1) Fase III	52	CTZp: 400 mg (s. 0,2 y 4) + 200 mg cada 2 sem N = 393	Placebo N = 199	35,1%	37,1%	7,6%	< 0,001	7,2 (4,1-12,7)	29,5% (23,4-35,5)	4 (3-5)
CERTOLIZU MAB PEGOL (CTZp)	Smolen 2009 (Rapid 2) Fase III	24	CTZp: 400 mg (s. 0,2 y 4) + 200 mg cada 2 sem N = 246	Placebo N = 127	29,3%	32,5%	3,1%	< 0,01	14,8 (5,3-41,6)	29,4% (22,8-36,0)	4 (3-5)
	Choy 2012 Fase III	24	CTZp: 400 mg cada 4 sem N = 126	Placebo N = 121	22,2%	18%	5,9%	< 0,01	3,6 (1,5-8,8)	12,1% (4,5-20,4)	9 (5-23)
	Yamamoto 2013 Fase II/III	24	CTZp: 400 mg (s. 0,2 y 4) + 200 mg cada 2 sem N = 82	Placebo N = 77	19,5%	54,9%	16,9%	< 0,001	6,3 (1,9-20,4)	38% (19,8-57,3)	3 (2-6)
	Fleischmann 2009 (FASTAWAR D) Fase III * ¹	24	CTZp: 400 mg cada 4 sem N = 111	Placebo N = 109	31,5%	22,7%	3,7%	< 0,001	7,8 (1-61,5)	19% (7,2-30,4)	6 (4-14)
ANAKINRA (ANA)	ANÁLISIS COMBINADO ¹⁰		CTZp: 400 mg (s. 0,2 y 4) + 200 mg cada 2 sem ó 400mg cada 4 sem N = 847	Placebo N = 524		34,6%	7,4%	****	6,6 (4,6-9,4)	27,2% (23,2-31,1)	4 (4-5)
	Comen 2014 Fase III	24	ANA: 100mg / día N = 250	Placebo N = 251	25,2%	17%	8%	<0,01	2,37 (1,3-4,5)	9,1% (2,5-15,7)	11 (7-41)
TOFACITINI B (TOF)	Van der Heijde 2013 Fase III ⁹	52	TOF: 5 mg 2 veces día N = 321	Placebo N = 160	22,1%	32,4%	8,4%	<0,001	5,1 (2,6-10)	28% (16,2-32,4)	5 (4-7)
	Van Vollenhoven 2012 Fase III ⁹	52	TOF: 5 mg 2 veces día N = 204	Placebo N = 108	26,5%	37,4%	12,5%	<0,001	4,1 (2,3-3)	24,5% (14,1-35)	5 (3-8)

	Fleischmann 2012 Fase Iib ¹¹ †	24	TOF: 5 mg 2 veces día N = 49	Placebo N = 59	14%	27,1%	36,7%	10,2%	< 0,001	5,1 (1,8-14,3)	26,5% (11- 42,1)	4 (3-10)
	ANALISIS COMBINADO ¹⁰		TOF: 5 mg 2 veces día N = 525	Placebo N = 268			34%	10,3%	****	4,5 (2,8-7,3)	23,7% (17,8- 29,6)	5 (4-6)
BARICITINIB (BARI)	Taylor 2017 (RA-BEAM) Fase III	52	BARI: 4 mg / día N = 487	Placebo N = 488	15%	18%	51%	19%	****	4,43 (3,2-6,1)	32% (25,8- 38,1)	3 (3-4)

Tabla 7: Ensayos con pacientes no respondedores a MTX y naïve para agentes biológicos.

- 1 Pérdidas estimadas, ya que el estudio se realiza con 2 grupos de intervención con adalimumab indicando 22% de pérdidas en global.
 - 2 Sólo el 5% en el grupo intervención y 9% en el control fueron previamente tratados anti-TNF sin mostrar intolerancia o falta de eficacia.
 - 3 En la semana 16, aquellos pacientes en tratamiento con brazo placebo o golimumab 50 mg que no habían alcanzado una disminución mayor del 20% en la inflamación y el dolor de las articulaciones fueron incluidos en una fase de rescate doble ciego.
 - 4 Datos obtenidos en la semana 30.
 - 5 Datos obtenidos en la semana 22.
 - 6 Datos obtenidos en la semana 28.
 - 7 Ensayo no inferioridad
 - 8 Menos del 12% de los pacientes usaron antiTNF previo
 - 9 En la semana 12, aquellos pacientes en tratamiento con brazo placebo que no habían alcanzado una disminución mayor del 20% en la inflamación y el dolor de las articulaciones fueron incluidos en brazo de tratamiento, si lo alcanza el cambio se produce en semana 24
 - 10 Para los fármacos con más de un estudio, se ha realizado un análisis combinado de los datos mediante la calculadora CASPE de Ricardo Riera.
 - 11 En la semana 12 los pacientes grupo placebo comienzan con tofacitinib 5mg
- * No incluido en análisis combinado
 † Estudio sin uso concomitante de MTX
 ‡ Menos del 8% de los pacientes usaron antiTNF previo

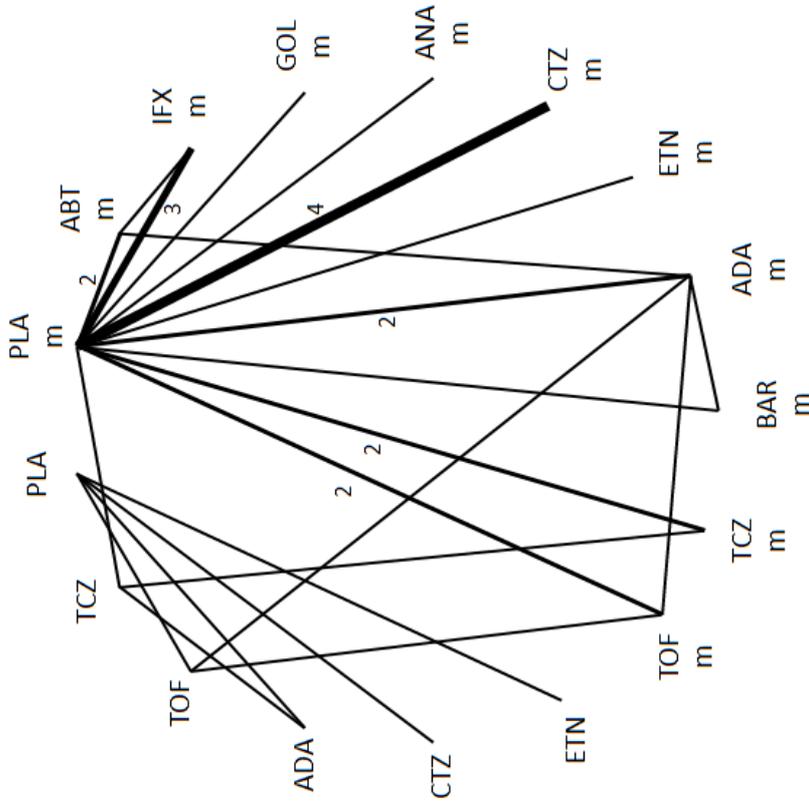


Fig. 1. Diagrama de estudios incluidos en el NMA.
 PLA: placebo, TCZ: tocilizumab, TOF: tofacitinib, ADA: adalimumab, CTZ: certolizumab, ETN: etanercept, BAR: baricitinib, ANA: Anakinra, GOL: Golimumab, IFX: Infliximab, ABT: Abatacept, m: en combinación con metotrexato. Cada línea representa una comparación directa mediante ensayo clínico controlado, excepto aquellas en las que el número y grosor indican más de un ensayo.

2.27	0.44	0.31	0.30	0.27	0.27	0.27	0.23	0.22	0.21	0.19	0.13	0.12	0.06	0.04
(0.11, 42.1)	(0.02, 9.54)	(0.035, 2.65)	(0.04, 2.66)	(0.01, 8.98)	(0.03, 2.44)	2.36	(0.03, 1.91)	(0.03, 1.85)	(0.02, 2.06)	(0.01, 3.47)	(0.01, 1.25)	(0.01, 1.22)	(0.01, 0.46)	(0.00, 0.55)
2.65	ETN	0.70	0.67	0.62	0.61	0.52	0.49	0.5	0.48	0.44	0.30	0.26	0.13	0.09
(0.09, 7.32)	(0.09, 7.32)	(0.08, 5.64)	(0.07, 5.97)	(0.07, 4.62)	(0.06, 5.41)	(0.06, 4.45)	(0.05, 4.25)	(0.05, 4.25)	(0.04, 4.58)	(0.06, 2.92)	(0.03, 2.89)	(0.04, 1.8)	(0.01, 1.06)	(0.02, 0.41)
2.65	1.17	0.82	0.80	0.71	0.70	0.60	0.59	0.58	0.56	0.51	0.36	0.31	0.15	0.1
(0.14, 11.4)	(0.44, 1.55)	CTZm	(0.40, 1.58)	(0.34, 1.62)	(0.35, 1.44)	(0.35, 1.06)	(0.33, 1.01)	1.05	(0.22, 1.42)	(0.07, 3.85)	(0.14, 0.89)	(0.12, 0.92)	(0.10, 0.23)	(0.02, 0.52)
3.23	1.43	1.22	0.97	0.87	0.85	0.74	0.72	0.71	0.69	0.63	0.44	0.38	0.18	0.12
(0.18, 12.9)	(0.18, 12.9)	(0.65, 2.25)	TCZm	(0.52, 1.56)	(0.42, 1.76)	(0.42, 1.31)	(0.39, 1.24)	(0.38, 1.3)	(0.26, 1.75)	(0.10, 4.31)	(0.17, 1.05)	(0.16, 0.94)	(0.11, 0.28)	(0.03, 0.56)
3.39	1.48	1.26	1.03	0.90	0.89	0.76	0.74	0.73	0.72	0.65	0.45	0.39	0.19	0.13
(0.17, 14.5)	(0.17, 14.5)	(0.63, 2.5)	TOFm	(0.40, 2.2)	(0.43, 1.91)	(0.44, 1.39)	(0.39, 1.37)	(0.37, 1.46)	(0.26, 1.87)	(0.09, 4.91)	(0.17, 1.18)	(0.14, 1.22)	(0.11, 0.32)	(0.03, 0.68)
3.37	1.51	1.3	1.07	0.93	0.92	0.78	0.76	0.75	0.74	0.68	0.45	0.40	0.20	0.13
(0.12, 11.1)	(0.12, 11.1)	(0.08, 13.7)	CTZ	(0.07, 11.3)	(0.06, 12.9)	(0.06, 10.6)	(0.05, 10.4)	(0.05, 10.3)	(0.05, 11)	(0.06, 7.32)	(0.03, 7.09)	(0.04, 4.41)	(0.01, 2.99)	(0.02, 1.03)
3.73	1.62	1.4	1.12	1.07	0.99	0.84	0.82	0.81	0.80	0.73	0.5	0.43	0.21	0.14
(0.41, 34.2)	(0.41, 34.2)	(0.62, 2.93)	TCZ	0.99	2.24	(0.40, 1.71)	(0.37, 1.64)	(0.36, 1.7)	(0.26, 2.17)	(0.12, 4.52)	1.37	(0.22, 0.87)	(0.10, 0.38)	(0.04, 0.58)
3.77	1.65	1.42	1.13	1.01	0.92	0.85	0.83	0.82	0.81	0.73	0.50	0.44	0.21	0.14
(0.19, 16.5)	(0.19, 16.5)	(0.69, 2.79)	BARm	(0.45, 2.44)	(0.45, 2.44)	(0.50, 1.52)	(0.43, 1.51)	(0.40, 1.61)	(0.29, 2.09)	(0.10, 5.57)	(0.18, 1.32)	(0.15, 1.35)	(0.12, 0.36)	(0.03, 0.76)
4.42	1.93	1.66	1.32	1.19	1.18	1.06	1.03	1.02	0.94	0.86	0.59	0.51	0.25	0.17
(0.52, 37.2)	(0.52, 37.2)	(0.94, 2.8)	ADAm	(0.59, 2.47)	(0.59, 2.47)	(0.66, 2.01)	(0.62, 1.41)	(0.56, 1.58)	(0.37, 2.22)	(0.12, 6.12)	(0.24, 1.38)	(0.20, 1.42)	(0.17, 0.34)	(0.04, 0.83)
4.57	2	1.71	1.35	1.22	1.2	1.02	0.99	0.99	0.97	0.89	0.61	0.53	0.26	0.17
(0.24, 18.9)	(0.24, 18.9)	(1.00, 2.99)	ABTm	(0.61, 2.72)	(0.61, 2.72)	(0.66, 2.34)	(0.60, 1.64)	(0.60, 1.64)	(0.39, 2.34)	(0.13, 6.46)	(0.25, 1.46)	(0.20, 1.53)	(0.18, 0.37)	(0.04, 0.87)
4.64	2.03	1.72	1.37	1.23	1.22	1.03	1.01	1.01	0.98	0.89	0.62	0.53	0.26	0.17
(0.24, 19.5)	(0.24, 19.5)	(0.95, 3.16)	IFVm	(0.59, 2.82)	(0.62, 2.47)	(0.63, 1.8)	1.66	(0.38, 2.5)	(0.38, 2.5)	(0.12, 6.61)	(0.24, 1.52)	1.59	(0.17, 0.39)	(0.04, 0.89)
4.78	2.08	1.77	1.4	1.26	1.24	1.06	1.03	1.02	0.94	0.91	0.62	0.54	0.27	0.18
(0.48, 46.5)	(0.48, 46.5)	(0.70, 4.54)	GOLm	(0.46, 3.82)	(0.48, 3.47)	2.71	(0.43, 2.58)	(0.41, 2.66)	(0.20, 2.04)	(0.11, 8.11)	(0.20, 2.04)	2.06	(0.12, 0.61)	(0.03, 1.09)
5.23	2.3	1.94	1.53	1.38	1.36	1.16	1.13	1.12	1.1	0.69	0.69	0.60	0.29	0.20
(0.34, 16.2)	(0.34, 16.2)	(0.26, 13.9)	TOF	(0.22, 8.55)	(0.18, 10.3)	(0.16, 8.38)	(0.16, 8.01)	8.14	(0.12, 9.01)	5.42	(0.11, 3.21)	(0.11, 3.21)	(0.04, 1.97)	(0.06, 0.62)
7.61	3.3	2.82	2.23	2	1.98	1.69	1.64	1.63	1.62	1.45	0.87	0.87	0.42	0.28
(0.35, 36.1)	(0.35, 36.1)	(1.12, 7.06)	ANAm	(0.73, 5.97)	(0.76, 5.44)	(0.73, 4.24)	(0.68, 3.98)	(0.66, 4.12)	(0.49, 5.08)	(0.16, 12.1)	ANAm	(0.26, 3.2)	(0.19, 0.95)	(0.052, 1.89)
8.6	3.79	3.26	2.58	2.31	2.28	1.94	1.9	1.88	1.88	1.68	1.15	ADA	0.49	0.32
(0.55, 85.5)	(0.55, 26)	(1.09, 8.59)	(0.62, 7.29)	(1.16, 4.56)	(0.74, 6.59)	(0.71, 5.14)	(0.65, 4.89)	5.03	6.09	9.15	(0.31, 3.78)	ADA	(0.18, 1.17)	(0.10, 1.13)
17.8	7.61	6.65	5.29	4.75	4.68	3.99	3.9	3.86	3.77	3.44	2.37	2.05	PLAm	0.67
(0.95, 73.2)	(0.95, 73.2)	(4.39, 10.3)	(3.09, 9.14)	(2.6, 9.68)	(2.78, 8.43)	(2.57, 8.86)	(2.74, 5.53)	(2.55, 6)	8.58	(0.51, 34.6)	(1.06, 5.35)	(0.85, 5.57)	PLAm	(0.15, 3.26)
26.8	11.7	10	7.96	7.15	7.06	6.03	5.84	5.81	5.69	5.12	3.55	3.11	1.5	PLA
(1.83, 342)	(1.83, 342)	(1.93, 47.4)	(1.47, 38.8)	(1.73, 28.6)	(1.32, 35.1)	(1.21, 28.5)	(1.15, 27.3)	(1.13, 27.7)	31.1	16.8	(0.59, 19.3)	(0.88, 10.2)	(0.31, 6.71)	PLA

Tabla 8 (página anterior). *Fixed-effects bayesian network meta-analyses of the relative efficacy of FAME biological for ACR50 at 24 weeks.*

Los datos reflejan el valor de OR (IC 95%) del fármaco de la columna frente al tratamiento de la fila. OR por encima de 1 indica mayor eficacia en ACR50 a la semana 24. Los valores de color azul indican IC95% que no incluyen el valor neutro y muestran superioridad de una de las alternativas.

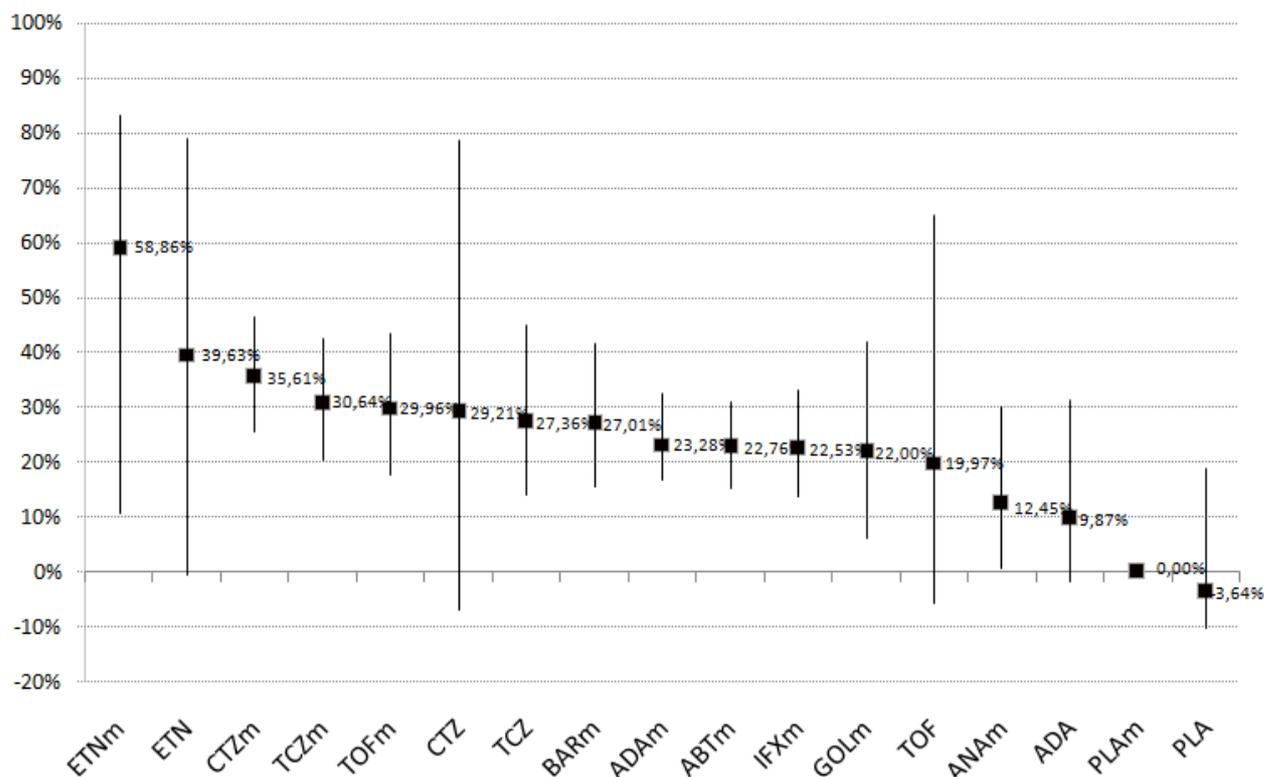


Figura 2. Resultados de la comparación de diferencia de respuesta ACR50 a la semana 24 para los diferentes FAME biológicos con o sin metotrexato, frente a placebo con metotrexato. El tratamiento con mayor respuesta es ETNm, si bien su IC95% es muy amplio, reflejando la escasa muestra de su único ensayo.

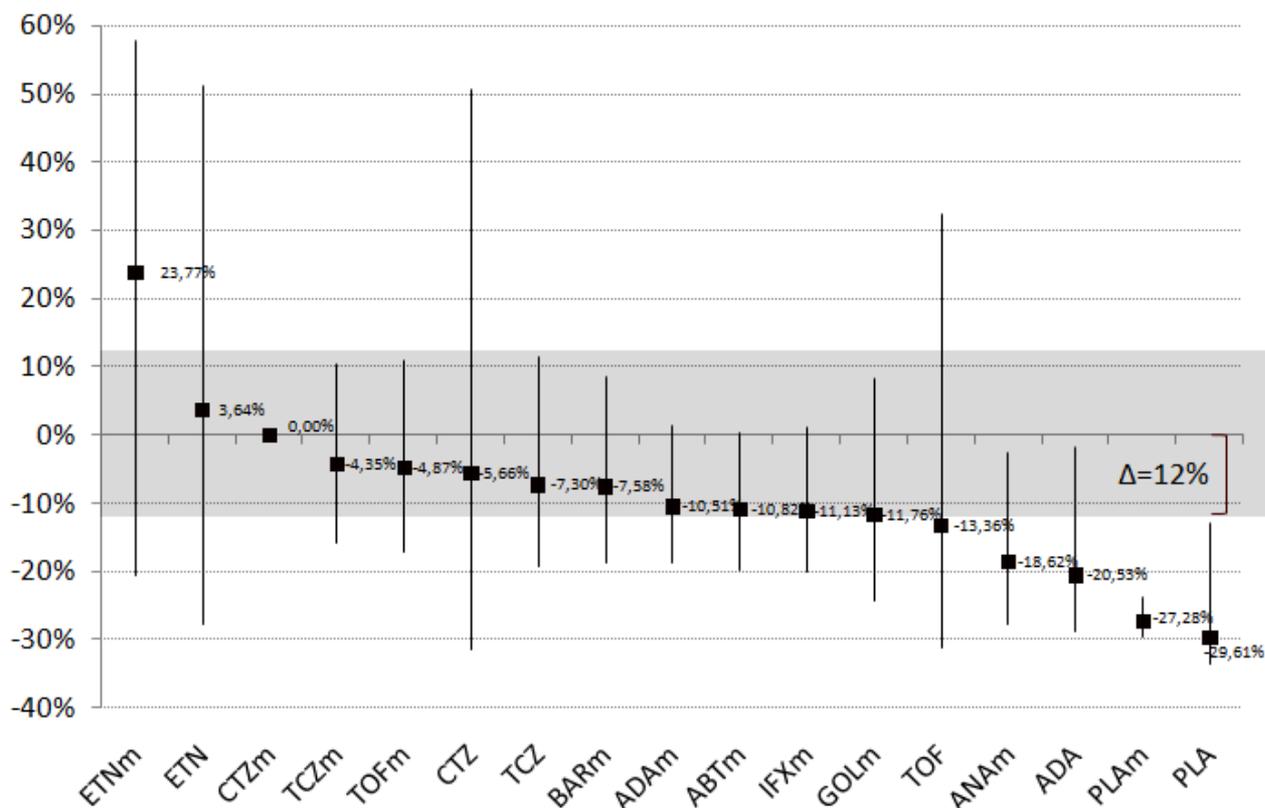


Fig. 4. Resultados de la diferencia de respuesta ACR50 a las 24 semanas frente a CTZm. Este y TCZm, TOFm, TCZm, TOFm, CTZ, TCZ, BARm, ADAm, ABTm, IFXm y GOLm cumplen los criterios de eficacia para considerarse alternativas terapéuticas equivalentes en pacientes naive, con probable equivalencia clínica” (IC95% que incluye el valor 0, diferencia < $\Delta=12\%$) y dado que un posible peor resultado no causaría perjuicio grave/irreversible que no pueda ser compensado en una línea posterior.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

En el informe de posicionamiento terapéutico (IPT) de tofacitinib⁶⁷ (IPT, 34/2017. V1), publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) el 19 de octubre de 2017, se cita, textualmente, como conclusión:

CONCLUSIÓN

Tofacitinib es un inhibidor reversible y selectivo de las quinasas JAK1 y JAK3, autorizado en combinación con MTX para el tratamiento de artritis reumatoide activa moderada-grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerantes a uno o más FAME. Tofacitinib puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando este fármaco no sea adecuado.

Tofacitinib, a la dosis aprobada de 5 mg dos veces al día, tanto en monoterapia como en combinación con MTX, ha mostrado beneficio clínicamente relevante, frente a placebo, en los signos, síntomas, función física y calidad de vida en pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a severa

(ACR50 26%-40%, en la semana 12 de tratamiento). Los resultados favorables se confirman tanto en pacientes que no han recibido aún FAME biológicos como en los que presentaron respuesta inadecuada a FAME sintético convencional o biológicos.

El perfil de seguridad de tofacitinib no presenta señales de alarma diferenciales con los FAME biológicos, excepto una mayor incidencia de herpes zoster, con un 5,9% de reacciones adversas graves para tofacitinib 5 mg, 2,5% para adalimumab 40 mg y 1,9% para placebo, incluyendo un 1,5%, 0% y 0,9% de infecciones graves, respectivamente.

Tofacitinib puede considerarse una opción válida de tratamiento en pacientes con respuesta inadecuada a FAMES sintéticos convencionales o a anti-TNF.

Los resultados de los estudios disponibles no permiten establecer una diferencia relevante entre tofacitinib y otros fármacos biológicos en esta situación. Asimismo, dada la ausencia de comparaciones directas entre baricitinib y tofacitinib, los resultados de los ensayos clínicos de cada uno de ellos no permiten establecer diferencias clínicamente relevantes en relación a la respuesta.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT: Una vez realizados los análisis farmacoeconómicos, la selección entre tofacitinib y sus alternativas se basará en criterios de eficiencia.

5.4.3 Opiniones de expertos

Consenso de la SER: La recomendación 10 del documento de consenso, expone lo siguiente: "En pacientes con intolerancia o contraindicación a FAME sintéticos se puede utilizar tratamiento biológico en monoterapia. En este caso se puede considerar como opción preferente Tocilizumab".

5.4.4 Otras fuentes.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

Los datos de seguridad se presentan agrupados a partir de los ensayos clínicos controlados aleatorizados presentes en el EPAR

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes son infecciones y trastornos gastrointestinales y las más graves las infecciones oportunistas y la reactivación del virus herpes zóster

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos. Los datos descritos en la tabla reflejan la exposición del fármaco tofacitinib en pacientes para la indicación de artritis reumatoide al menos expuestos durante 3 meses en estudios controlados.

6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

Tabla nº7: Ficha técnica tofacitinib. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento
Agencia Europea del Medicamento

Número (%) de pacientes con eventos adversos emergentes en tratamiento con tofacitinib frente a placebo. Ensayos clínicos controlados (0-3 meses)

Resultados de seguridad					
Nº pacientes con efectos adversos	Tofacitinib 5mg (1849 pac)	Tofacitinib 10mg (2024 pac)	Placebo (1079 pac)	RAR (IC 95%) Tofacitinib 5mg vs placebo	P
-Pacientes con evento adverso	951 (51.4%)	1110 (54,8%)	559 (51,8%)	-0.4% (-4.1% a 3.4%)	>0.05
- Pacientes con evento adverso grave	49 (2.7%)	46 (2.3%)	29 (2.7%)	0% (-1.2% a 1.2%)	>0.05
- Pacientes con evento adverso severo	67 (3.6%)	60 (3%)	34 (3,2%)	0.4% (-0.9% a 1.8%)	>0.05
-Pacientes que discontinúan debido a evento adverso	71 (3.8%)	79 (3,9%)	37 (3,4%)	0.4% (-1% a 1.8%)	>0.05

Tabla nº8: Ficha técnica tofacitinib. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento Agencia Europea del Medicamento

Número (%) de pacientes con eventos adversos emergentes en tratamiento con tofacitinib frente a placebo. Ensayos clínicos controlados (0-24 meses)

Resultados de seguridad						
Nº pacientes con efectos adversos	Tofacitinib 5mg (1849 pac)	Tofacitinib 10mg (2024 pac)	Placebo (1079 pac)	RAR (IC 95%) Tofacitinib 5mg vs placebo	P	NNT (IC 95%)
-Desórdenes gastrointestinales	168 (9.1%)	191 (9.4%)	86 (8%)	1.1% (-1% a 3.2%)	>0.05	180 (100 a 1001)
-Gastritis	17 (0.9%)	28 (1.4%)	9 (0.8%)	0.1% (-0.6% a 0.8%)	>0.05	
-Estreñimiento	27 (1.5%)	29 (1.4%)	13 (1,2%)	0.3% (-0.6% a 1.1%)	>0.05	
-Diarrea	64 (3.5%)	56 (2.8%)	28 (2.6%)	0.9% (-0.4% a 2.1%)	>0.05	
-Dispepsia	25 (1.4%)	39 (1.9%)	14 (1.3%)	0.1% (-0.8% a 0.9%)	>0.05	
-Nausea	52 (2.8%)	57 (2.8%)	25 (2.3%)	0.5% (-0.7% a 1.7%)	>0.05	
-Fatiga	12 (0.6%)	16 (0.8%)	1 (0.1%)	0.5% (0.1% a 1%)	<0.05	
-Infecciones	189 (10.2%)	193 (9.5%)	106 (9.8%)	0.4% (-1.9% a 2.6%)	>0.05	
-Bronquitis	25 (1.4%)	23 (1.1%)	14 (1.3%)	0.1% (-0.8% a 0.9%)	>0.05	
-Nasofaringitis	64 (3.5%)	63 (3.1%)	34 (3.2%)	0.3% (-1% a 1.6%)	>0.05	
-Infecciones del tracto respiratorio superior	71 (3.8%)	72 (3.6%)	41 (3.8%)	0% (-1.4% a 1.5%)	>0.05	
-Infecciones del tracto urinario	39 (2.1%)	40 (2%)	21 (1.9%)	0.2% (-0.9% a 1.2%)	>0.05	
-Parámetros de laboratorio	39 (2.1%)	69 (3.4%)	21 (1.9%)	0.2% (-0.9% a 1.2%)	>0.05	
-Incremento creatinina sérica	13 (0.7%)	42 (2.1%)	4 (0.4%)	0.3% (-0.2% a 0.9%)	>0.05	
-Incremento ALT	27 (1.5%)	30 (1.5%)	17 (1.6%)	0.1% (-1% a 0.8%)	>0.05	
-Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo	40 (2.2%)	30 (1.5%)	52 (4.8%)	-2.7% (-4.1% a -1.2%)	<0.05	38 (25 a 84)
-Artralgia	19 (1%)	20 (1%)	25 (2.3%)	-1.3% (-2.3% a -0.3%)	<0.05	78 (44 a 344)
-Artritis reumatoide	21 (1.1%)	11 (0.5%)	28 (2.6%)	-1.5% (-2.5% a -0.4%)	<0.05	69 (40 a 250)
-Dolor de cabeza	84 (4.5%)	80 (4%)	26 (2.4%)	2.1% (0.8% a 3.5%)	<0.05	47 (29 a 126)
-Rash	9 (0.5%)	20 (1%)	8 (0.7%)	-0.3% (-0.9% a 0.3%)	>0.05	
-Hipertensión	34 (1.8%)	55 (2.7%)	9 (0.8%)	1% (0.2% a 1.8%)	<0.05	100 (56 a 501)

Tabla nº9: Ficha técnica tofacitinib. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento Agencia Europea del Medicamento

Ratio incidencia/100 por año exposición paciente. Ensayos clínicos aleatorizados (0-24 meses)

Resultados de seguridad		
	Tofacitinib 5mg (1849 pac)	Placebo (1079 pac)
-Infecciones importantes	2.71 (2-3.58)	2.1 (0.77-4.57)
-Herpes zoster	3.43 (2.63-4.41)	2.11 (0.77-4.59)
-Infecciones oportunistas	0.11 (0.01-0.4)	0 (0-1.29)

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

No consultadas

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

Precauciones en pediatría, embarazo, ancianos, insuficiencia renal, etc.

Pediatría: La efectividad y seguridad en pacientes menores de 18 años no ha sido establecida

Ancianos: No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años y mayores. Se dispone de datos limitados en pacientes de 75 años y mayores

Insuficiencia renal: La dosis de XELJANZ debe reducirse a 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min)

Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). La dosis debe reducirse a 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B). XELJANZ no se debe administrar en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
Tuberculosis activa, infecciones graves y activas como sepsis o infecciones oportunistas
Insuficiencia hepática grave
Embarazo y lactancia

Interacciones: La dosis de XELJANZ debe reducirse a 5 mg una vez al día en pacientes que estén tomando inhibidores potentes del citocromo (CYP) P450 3A4 (por ejemplo, ketoconazol). La dosis de XELJANZ debe reducirse a 5 mg una vez al día en pacientes que estén tomando de forma concomitante uno o más medicamentos que den como resultado tanto la inhibición moderada del CYP3A4, como la inhibición potente del CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol)

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

La evaluación económica se ha realizado teniendo en cuenta los precios notificados actuales (20/06/2018).

Hay que tener en cuenta los costes directos de la administración intravenosa de abatacept, infliximab y tocilizumab en hospital de día y la sobrecarga que supondría el inicio de todos los pacientes con estos fármacos.

Tabla nº . Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otros/s alternativos (PVL-descuento oficial del 7,5%)+ IVA 4%													
	Abatacept 1 mg. Cálculo con vial optimizado	Abatacept Jeringa precargada 125mg	Adalimuma b Pluma precargada 40mg	Anakinra Jeringa precargada 100mg	Baricitinib Comprimido 4mg	Certolizum ab pegol Pluma precargada 200mg	Etanercept Pluma precargada 50mg	Etanercept biosimilar Pluma precargada 50mg	Golimimuma b Pluma precargada 50mg	Infliximab 1 mg. Cálculo con vial optimizado	Infliximab biosimilar 1mg Cálculo con vial optimizado	Tocilizuma b Jeringa precargada 162mg	Tofacitinib Comprimido 5mg
Precio unitario (PVL+IVA)	1,29 €	202,19 €	494,6 €	24,56 €	32,32 €	455,99 €	17,83 €	175,83 €	1074,55 €	4,183 €	4,183 €	23,01 €	14,16 €
Posología	10 mg/kg sem 0,2,4 y posteriorme nt c/ 4 sem	10mg/kg sem 0 + 125 mg sc dia 1 y posteriorme nt cada semana	40 mg sc cada 2 semanas	100mg sc al día	4 mg al día	400 mg sc sem 0,2,4 y posteriorme nt 200mg c/ 2 sem	50 mg sc cada semana	50 mg sc cada semana	50 mg sc una vez al mes	3 mg/kg sem 0,2,6 y posteriorme nt c/ 8 sem	3 mg/kg sem 0,2,6 y posteriorme nt c/ 8 sem	162 mg sc cada semana	5 mg cada 12 horas
Coste día	Inducción 60 Kg: 82,93 € 70 Kg: 96,75 € 80 Kg: 110,57 € Meses siguientes 60 Kg: 27,64 € 70 Kg: 32,25 € 80 Kg: 36,86 €	Inducción 60 Kg: 139,45 € 70 Kg: 157,88 € 80 Kg: 176,31 € Fechas siguientes 28,9 €	35,33 €	24,56 €	32,32 €	Inducción 97,71 € Meses siguientes 32,57 €	25,12 €	25,12 €	35,82 €	Inducción 60 Kg: 53,78 € 70 Kg: 62,74 € 80 Kg: 71,71 € Meses siguientes 60 Kg: 13,44 € 70 Kg: 15,69 € 80 Kg: 17,92 €	Inducción 60 Kg: 53,78 € 70 Kg: 62,74 € 80 Kg: 71,71 € Meses siguientes 60 Kg: 13,44 € 70 Kg: 15,69 € 80 Kg: 17,92 €	33,57 €	28,32 €
Coste tratamiento completo o tratamiento/año	Primer año 60 Kg: 11610 € 70 Kg: 13545 € 80 Kg: 15480 € Años siguientes 60 Kg: 10062 € 70 Kg: 11739 €	Primer año 60 Kg: 11287,88 € 70 Kg: 11416,88 € 80 Kg: 11545,88 € Años siguientes 10513,88 €	12895,12 €	8964,4 €	11797,96 €	Primer año 13679,7 € Años siguientes 12311,73 €	9168,8 €	9168,8 €	12894,65 €	Primer año 60 Kg: 6588,22 € 70 Kg: 7686,26 € 80 Kg: 8784,3 € Años siguientes 60 Kg: 4894,11 € 70 Kg: 5709,79 €	Primer año 60 Kg: 6588,22 € 70 Kg: 7686,26 € 80 Kg: 8784,3 € Años siguientes 60 Kg: 4894,11 € 70 Kg: 5709,79 €	12254,4 €	10336,8 €

referencia	Años.sig 60 Kg: - +2335,2 € 70 Kg: - +4012,2 € 80 Kg: - +5689,2 €	Años.sig +1345,08 €	+ 3142,93 €				Años.sig 60 Kg: - 3553,69 € 70 Kg: - 2738,01 € 80 Kg: - 1922,32 €	Años.sig 60 Kg: - 3553,69 € 70 Kg: - 2738,01 € 80 Kg: - 1922,32 €	80 Kg: +5218,4 €
* Cálculo realizado con valor inferior de coste directo asociado									

Se realiza un análisis de sensibilidad aplicando posibles reducciones de precio:

Tabla nº .Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otros/ alternativas (PVL-descuento oficial del 7,5%)+ IVA 4%													
	Abatacept 1 mg. Cálculo con vial optimizado 1,29 €	Abatacept Jeringa precargad a 125mg 202,19 €	Adalimuma b Pluma precargada 40mg 431,11 €	Anakinra Jeringa precargada 100mg 24,56 €	Baricitinib Comprimido 4mg 23,32 €	Certolizuma b pegol Pluma precargada 200mg 408,85 €	Etanercept Pluma precargada 50mg 75,83 €	Etanercept biosimilar Pluma precargada 50mg 175,83 €	Golimumab Pluma precargada 50mg 852,51 €	Infliximab 1 mg. Cálculo con vial optimizado 4,183 €	Tocilizumab 1 mg. Cálculo con vial optimizado 1,61€	Tocilizumab Jeringa precargada 162mg 235,01€	Tofacitinib Comprimido 5mg 166 €
Precio unitario (PVL+IVA)	1,29 €	202,19 €	431,11 €	24,56 €	23,32 €	408,85 €	75,83 €	175,83 €	852,51 €	4,183 €	1,61€	235,01€	166 €
Posología	10 mg/kg sem 0,2,4 y posteriorment c/ 4 sem	10mg/kg sem 0 + 125 mg sc dia 1 y posteriorment cada semana	40 mg sc cada 2 semanas	100mg sc al dia	4 mg al día	400 mg sc sem 0,2,4 y posteriorment t 200mg c/ 2 sem	50 mg sc cada semana	50 mg sc cada semana	50 mg sc una vez al mes	3 mg/kg sem 0,2,6 y posteriorment t c/ 8 sem	8 mg/kg cada 4 semanas	162 mg sc cada semana	5 mg cada 12 horas
Coste día	Inducción 60 Kg: 82,93 € 70 Kg: 96,75 € 80 Kg: 110,57 € Meses siguientes 60 Kg: 27,64 € 70 Kg: 32,25 € 80 Kg: 36,86 €	Inducción 60 Kg: 139,45 € 70 Kg: 157,88 € 80 Kg: 176,31 € Fechas siguientes 28,9 €	30,79 €	24,56 €	23,32 €	Inducción 87,61 € Meses siguientes 29,2 €	25,12 €	25,12 €	28,42 €	Inducción 60 Kg: 53,78 € 70 Kg: 62,74 € 80 Kg: 71,71 € Meses siguientes 60 Kg: 13,44 € 70 Kg: 15,69 €	60 Kg: 27,52 € 70 Kg: 32,2 € 80 Kg: 36,8 €	33,57 €	23,32 €

Coste tratamiento completo tratamiento/año	Primer año 60 Kg: 11610 € 70 Kg: 13545 € 80 Kg: 15480 € Años siguientes 60 Kg: 10062 € 70 Kg: 11739 € 80 Kg: 13416 €	11239,67 €	8964,4 €	8511,8 €	12265,5 € Años siguientes 11038,95 €	9168,8 €	9168,8 €	10373,3 €	80 Kg: 17,92€ Primer año 60 Kg: 6588,22 € 70 Kg: 7686,26 € 80 Kg: 8784,3 € Años siguientes 60 Kg: 4894,11 € 70 Kg: 5709,79 € 80 Kg: 6525,48€	60 Kg: 10046,4 € 70 Kg: 11720,8 € 80 Kg: 13395,2 €	12254,4 €	8511,8 €		
Costes directos asociados 87,88	Coste medio administración en Hospital de Día: 110,93 € / 114,3 € Total 1º año 1664 €/ 1714 € Total años sig 1442/ 1486 €	Costes dispensación hospitalaria: No relevantes	Coste medio administración en Hospital de Día: 110,93 € / 114,3 € Total 1º año 971/ 1000 € Total años sig 721 / 743 €	Coste medio administración en Hospital de Día: 110,93 € / 114,3 € Total anual 1442/ 1486 €	Costes dispensación hospitalaria: No relevantes	Costes dispensación hospitalaria: No relevantes	Costes dispensación hospitalaria: No relevantes							
Coste global *	Total 1º año 60 Kg: 13274 €				Primer año					60 Kg:				

o coste global tratamiento/año	70 Kg: 15209 € 80 Kg: 17144 € Años sig 60 Kg: 11504 € 70 Kg: 13181 € 80 Kg: 14858 €	60 Kg: 11398,81 € 70 Kg: 11527,81 € 80 Kg: 11656,81 € Años sig 10513,88 €	11239,67 €	8964,4 €	8511,9 €	12265,5 € Años siguientes 11038,95 €	9168,8 €	9168,8 €	10373,3 €	7559,22 € 70 Kg: 8657,26 € 80 Kg: 9755,3 € Años sig 60 Kg: 5615,11 € 70 Kg: 6430,79 € 80 Kg: 7246,48 €	11488,4 € 70 Kg: 13162,8 € 80 Kg: 14837,2 €	12254,4 €	8511,8 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	<u>Total 1º año</u> 60 Kg: +4105,2 € 70 Kg: +6040,2 € 80 Kg: +7975,2 € Años sig 60 Kg: +2335,2 € 70 Kg: +4012,2 € 80 Kg: +5689,2 €	<u>Total 1º año</u> 60 Kg: +2230,01 € 70 Kg: +2359,01 € 80 Kg: +2488,08 € Años sig +1345,08 €	+ 2070,87 €	- 204,4 €	- 657 €	<u>Primer año</u> + 3096,7 € Años siguientes + 1870,15 €	REFERENCIA A	+ 0 €	+ 1204,2 €	<u>Total 1º año</u> 60 Kg: - 1609,58 € 70 Kg: - 511,54 € 80 Kg: +586,5 € Años sig 60 Kg: - 3553,69 € 70 Kg: - 2738,01 € 80 Kg: - 1922,32 €	60 Kg: +2319,6 € 70 Kg: +3994 € 80 Kg: +5668,4 €	+ 3085,6 €	- 657 €

* Cálculo realizado con valor inferior de coste directo asociado

7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

Tras realizar una búsqueda en las principales bases de datos de estudios farmacoeconómicos [NHS Economic Evaluation Database (NHS EED), Health Technology Assessment Database (HTA) y en Pubmed, se localiza un estudio americano que compara tofacitinib con distintas alternativas, pero que no es útil en el contexto de nuestro estudio.

Claxton L. et al. (2016)⁶⁸

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

Coste Eficacia Incremental (CEI)							
Variables continuas							
	VARIABLE evaluada	Eficacia de tofacitinib 5 mg	Eficacia de placebo	Diferencia de eficacia (IC95%)	NNT	Coste incremental	CEI (IC95%)
Artículo metaanálisis	ACR 50	29.96%	0%	29.96% (18-42)	3 (2-5)	8511.8 €	25535.4 € (17023.6 € - 42559 €)

Según los datos del metaanálisis y el coste del tratamiento, por cada año con ACR 50 conseguido el coste adicional estimado es de 25535.4 €

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

Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
270	8511.8 €	3	2.298.186 €	90
27	8511.8 €	3	229.818 €	9

Interpretación. Para una población de 340.000 habitantes atendidos por el hospital, con una prevalencia para la artritis reumatoide de 0,5%, Se estima que durante un año podrían ser tratados un total de 270 pacientes con tofacitinib. El coste anual adicional para el hospital será de 2.298.186 euros. El número estimado de pacientes que obtendrán beneficio durante el periodo de un año será de 90 (ACR 50 a la semana 24 tras fracaso a MTX).

Si se considera la introducción del fármaco en cifras más plausibles, como por ejemplo 10% de los pacientes, se estimaría que durante un año podrían ser tratados un total de 27 pacientes con tofacitinib. El coste anual adicional para el hospital será de 229.818 euros. El número estimado de pacientes que obtendrán beneficio durante el periodo de un año será de 9 (ACR 50 a la semana 24 tras fracaso a MTX).

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

No procede

7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

No evaluado

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

8.1 Descripción de la conveniencia

A partir de los resultados obtenidos tras la valoración de los distintos estudios para tofacitinib y su comparación a través de un network metaanálisis con todas las alternativas disponibles, considerando a la variable ACR50 a la semana 24 como variable de eficacia con mayor relevancia clínica que ACR20 y empleando la metodología ATE con un valor $\Delta=12\%$, ya utilizado en un estudio de no inferioridad de abatacept vs adalimumab (aunque para ACR20), y considerado éste adecuado debido a que el fracaso a un primer tratamiento biológico puede ser recuperado con una segunda línea de tratamiento se puede postular que:

Tofacitinib con MTX sería alternativa terapéutica de todos los FAME biológicos a excepción de ETN con MTX (saldría superior) y tofacitinib, adalimumab, anakinra con MTX y placebo con o sin MTX (saldría inferior). Estos resultados deben tomarse con cautela debido a los amplios intervalos de confianza, sobre todo en el caso de ETN con MTX y tofacitinib. Estos amplios intervalos pueden ser debidos a que la comparación indirecta puede carecer de poder estadístico suficiente. (Figura 4)

8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

9. AREA DE CONCLUSIONES.

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

A) Aspectos clínico-terapéuticos

La eficacia de tofacitinib en AR se ha estudiado en varios ensayos clínicos, en los que comparado con placebo, en la mayoría de los casos, se ha administrado a pacientes candidatos a terapia biológica, con una pequeña proporción de pacientes con fracaso a terapia biológica previa. La principal limitación de todos los estudios disponibles de tofacitinib es la comparación con placebo, aún existiendo alternativas suficientes, entre las que se encuentran varios fármacos biológicos.

En esta situación, y ante la necesidad de posicionar el fármaco respecto a otras alternativas, se ha considerado adecuado realizar un network metaanálisis. En este network metaanálisis tofacitinib con MTX se mostró como alternativa terapéutica frente a la mayoría de comparadores biológicos

En cuanto a la seguridad, la principal limitación se encuentra en la reactivación del virus herpes zoster, con un incremento de éste en comparación con placebo.

B) Coste, Coste eficacia incremental e Impacto presupuestario

Dada su pareja eficacia respecto a las otras alternativas disponibles, el coste de tofacitinib marcará su posicionamiento en la terapéutica debido a criterios de eficiencia. El coste global de un tratamiento de un paciente al año es de 8511,8 € siendo similar a algunas de las alternativas.

9.2 Decisión

La propuesta de los autores es clasificar este fármaco como C-2: El medicamento es de una eficacia y seguridad comparable a las alternativas existentes (*) para las indicaciones propuestas. Además, no aporta ninguna mejora en la relación coste-efectividad. Sin embargo, se estima que su incorporación a los procedimientos de compra podría suponer ventajas en la gestión. Por tanto, SE INCLUYE EN LA GUÍA COMO EQUIVALENTE TERAPÉUTICO a las opciones existentes, por lo que el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones.

(*) Tofacitinib en combinación con metotrexato se considera ATE a:

- Etanercept ± metotrexato: parece ser el esquema de mayor eficacia, pero existe cierta incertidumbre debido a la amplitud del IC95%.
- Certolizumab ± metotrexato
- Tocilizumab ± metotrexato
- Baricitinib + metotrexato
- Adalimumab + metotrexato
- Abatacept + metotrexato
- Infliximab + metotrexato
- Golimumab + metotrexato.

En pacientes que presenten intolerancia o contraindicación a metotrexato, podría valorarse el uso de tocilizumab, etanercept y certolizumab, sin asociar a metotrexato. No existe evidencia de superioridad de uno sobre otro.

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

9.4 Plan de seguimiento

10. BIBLIOGRAFÍA

1. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/208246s000lbl.pdf
2. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004214/WC500224911.pdf
3. Reumatol Clin 2011;6 Supl 3:33-7 - Vol. 6 DOI: 10.1016/j.reuma.2011.01.002
4. Ficha técnica tofacitinib. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento [base de datos en Internet]. Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004214/WC500224911.pdf
5. Ficha técnica infliximab. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento [base de datos en Internet]. Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf
6. Ficha técnica etanercept. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento [base de datos en Internet]. Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf
7. Ficha técnica adalimumab. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento [base de datos en Internet]. Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf
8. Ficha técnica golimumab. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento [base de datos en Internet]. Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf
9. Ficha técnica certolizumab. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento [base de datos en Internet]. Agencia Europea del Medicamento. Disponible en:

- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf
10. Ficha técnica abatacept. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento [base de datos en Internet]. Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000701/WC500048935.pdf
 11. Ficha técnica tocilizumab. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento [base de datos en Internet]. Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf
 12. Ficha técnica baricitinib. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento [base de datos en Internet]. Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004085/WC500223723.pdf
 13. Infliximab: Drug information In: UpToDate. [base de datos en Internet]. Waltham, MA.
 14. Etanercept: Drug information In: UpToDate. [base de datos en Internet]. Waltham, MA
 15. Adalimumab: Drug information In: UpToDate. [base de datos en Internet]. Waltham, MA
 16. Golimumab: Drug information In: UpToDate. [base de datos en Internet]. Waltham, MA
 17. Certolizumab: Drug information In: UpToDate. [base de datos en Internet]. Waltham, MA.
 18. Abatacept: Drug information In: UpToDate. [base de datos en Internet]. Waltham, MA.
 19. Tocilizumab: Drug information In: UpToDate. [base de datos en Internet]. Waltham, MA.
 20. Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet].Greenwood Village, Colorado: Thomson MICROMEDEX DRUGDEX® System
 21. ClinicalTrials.gov A Phase 3 Study Comparing 2 Doses of CP-690,550 vs. Placebo for Treatment of Rheumatoid Arthritis <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00814307>
 22. ClinicalTrials.gov An Efficacy And Safety Study Evaluating Tofacitinib With And Without Methotrexate Compared To Adalimumab With Methotrexate (ORAL STRATEGY) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02187055>
 23. ClinicalTrials.gov A Phase 3 Study Comparing 2 Doses Of CP-690,550 And The Active Comparator, Humira (Adalimumab) Vs. Placebo For Treatment Of Rheumatoid Arthritis. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00853385>
 24. ClinicalTrials.gov A Study Comparing 2 Doses Of CP-690,550 Vs. Placebo For The Treatment of Rheumatoid Arthritis In Patients On Other Background Arthritis Medications <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00856544>
 25. ClinicalTrials.gov A 2-Year Phase 3 Study Of CP-690,550 In Patients With Active Rheumatoid Arthritis On Background Methotrexate <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00847613>
 26. ClinicalTrials.gov Study of CP-690,550 Versus Placebo In Rheumatoid Arthritis Patients On Background Methotrexate With Inadequate Response To Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibitors <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00960440>
 27. ClinicalTrials.gov Long-Term, Open-Label Study Of CP-690,550 For Treatment Of Rheumatoid Arthritis In Japan <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00661661>
 28. ClinicalTrials.gov Comparing The Effectiveness And Safety Of 2 Doses Of An Experimental Drug, CP-690,550, To Methotrexate (MTX) In Patients With Rheumatoid Arthritis Who Have Not Previously Received MTX (ORAL1069) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01039688>
 29. ClinicalTrials.gov Methotrexate Withdrawal Study of Tofacitinib Modified Release Formulation in Subjects With Rheumatoid Arthritis <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02831855>
 30. ClinicalTrials.gov A Study To Evaluate The Safety And Efficacy Of Tofacitinib Modified Release Tablets Compared To Tofacitinib Immediate Release Tablets In Adult Patients With Rheumatoid Arthritis <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02281552>
 31. ClinicalTrials.gov Safety Study Of Tofacitinib Versus Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibitor In Subjects With Rheumatoid Arthritis <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02092467>

32. ClinicalTrials.gov Long-Term Effectiveness And Safety Of CP-690,550 For The Treatment Of Rheumatoid Arthritis <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00413699>
33. ClinicalTrials.gov A Study To Compare The Amount Of Tofacitinib (CP-690,550) That Is Absorbed Into The Blood Of Healthy Subjects Following Oral Administration Of Three Different Tablet Versions Of Tofacitinib (CP-690,550) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01184092>
34. ClinicalTrials.gov An Evaluation of the Optimal Dose of Tofacitinib Needed to Achieve Low Disease Activity (LDA) or Clinical Remission in Patients With Active Rheumatoid Arthritis (RA) as Measured From a Clinical and Structural Perspective <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02566967>
35. Efficacy of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis stratified by background methotrexate dose group. *Clin Rheumatol.* 2017 Jan;36(1):15-24. doi: 10.1007/s10067-016-3436-1. Epub 2016 Oct 12 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27734232>
36. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, as monotherapy or with background methotrexate, in Japanese patients with rheumatoid arthritis: an open-label, long-term extension study. *Arthritis Res Ther.* 2016 Jan 28;18:34. doi: 10.1186/s13075-016-0932-2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26818974>
37. Effects of tofacitinib monotherapy on patient-reported outcomes in a randomized phase 3 study of patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs *Arthritis Res Ther.* 2015 Nov 4;17:307. doi: 10.1186/s13075-015-0825-9 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26530039>
38. Tofacitinib with methotrexate in third-line treatment of patients with active rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from a phase III trial. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015 Apr;67(4):475-83. doi: 10.1002/acr.22453. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25186034>
39. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2014 Jun 19;370(25):2377-86. doi: 10.1056/NEJMoa1310476. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24941177>
40. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study *Arthritis Rheum.* 2013 Mar;65(3):559-70. doi: 10.1002/art.37816 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23348607>
41. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial *Lancet.* 2013 Feb 9;381(9865):451-60. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61424-X. Epub 2013 Jan 5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23294500>
42. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012 Aug 9;367(6):508-19. doi: 10.1056/NEJMoa1112072. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22873531>
43. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012 Aug 9;367(6):495-507. doi: 10.1056/NEJMoa1109071. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22873530>
44. Changes in serum creatinine in patients with active rheumatoid arthritis treated with tofacitinib: results from clinical trials. *Arthritis Res Ther.* 2014 Jul 25;16(4):R158. doi: 10.1186/ar4673. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25063045>
45. Effects of Janus kinase inhibitor tofacitinib on circulating serum amyloid A and interleukin-6 during treatment for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol.* 2014 Feb;175(2):208-14. doi: 10.1111/cei.12234. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24665995>
46. Effects of tofacitinib on lymphocytes in rheumatoid arthritis: relation to efficacy and infectious adverse events *Rheumatology (Oxford).* 2014 May;53(5):914-8. doi: 10.1093/rheumatology/ket466. Epub 2014 Jan 17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24441153>
47. Improved pain, physical functioning and health status in patients with rheumatoid arthritis treated with CP-690,550, an orally active Janus kinase (JAK) inhibitor: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial *Ann Rheum Dis.* 2010 Feb;69(2):413-6. doi: 10.1136/ard.2009.108159. Epub 2009 Jul 8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19587388>
48. Tofacitinib in Combination With Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis: Patient-Reported Outcomes From a Phase III Randomized Controlled Trial. Strand V., Kremer J.M., Gruben D., Krishnaswami S., Zwillich S.H., Wallenstein G.V. *Arthritis Care and Research* 2017 69:4 (592-598)
49. Lack of early change in disease activity score predicts the likelihood of achieving low disease activity at month 6: Tofacitinib monotherapy versus methotrexate in methotrexate-naive patients with rheumatoid arthritis. Keystone E., Van Vollenhoven R.F., Wilkinson B., Fallon L., Hwang L.-J., Chapman D., DeMasi R., Lee E.B. *Arthritis and Rheumatology* 2016 68 Supplement 10 (1998-1999)

50. Brief Report: Remission Rates With Tofacitinib Treatment in Rheumatoid Arthritis: A Comparison of Various Remission Criteria. Smolen J.S., Aletaha D., Gruben D., Zwillich S.H., Krishnaswami S., Mebus C. *Arthritis and Rheumatology* 2017 69:4 (728-734)
51. Efficacy of tofacitinib in patients who are inadequate responders to disease-modifying antirheumatic drugs according to early versus late duration of rheumatoid arthritis: Post-hoc analysis of data from phase 3 trials. Hall S., Nash P., Rischmueller M., Wiid Z., Witcombe D., Gruben D., DeMasi R., Lukic T. *Arthritis and Rheumatology* 2016 68 Supplement 10 (1999-2001)
52. Efficacy and safety of tofacitinib following inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs. Christina C.-S., Burmester G., Nash P., Zerbini C.A.F., Soma K., Kwok K., Hendrikx T., Bananis E., Fleischmann R. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016 75:7 (1293-1301)
53. Effect of methotrexate dose on the efficacy of tofacitinib: Treatment outcomes from a phase 3 clinical trial of patients with rheumatoid arthritis. Fleischmann R., Mease P., Schwartzman S., Hwang L.-J., Soma K., Connell C., Takiya L., Bananis E. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016 75 Supplement 2 (258-259)
54. Tofacitinib or adalimumab versus placebo: Patient-reported outcomes from a phase 3 study of activerheumatoid arthritis. Strand V., van Vollenhoven R.F., Lee E.B., Fleischmann R., Zwillich S.H., Gruben D., Koncz T., Wilkinson B., Wallenstein G. *Rheumatology (United Kingdom)* 2016 55:6 (1031-1041) Article Number kev442
55. Efficacy of adalimumab and tofacitinib in rheumatoid arthritis: Post-HOC analyses from a phase 3 study. Van Vollenhoven R., Cohen S., Mendelsohn A., Bananis E., Fan H., Takiya L., Fleischmann R. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016 75 Supplement 2 (1042)
56. Lack of early change in disease activity score predicts the likelihood of achieving low disease activity at month 6: Tofacitinib monotherapy versus methotrexate in methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis. Keystone E., Van Vollenhoven R.F., Wilkinson B., Fallon L., Hwang L.-J., Chapman D., DeMasi R., Lee E.B. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016 75 Supplement 2 (250)
57. Safety of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor: Integrated data analysis from the global chronic plaque psoriasis clinical trials. Langley R.G.B., Cohen A.D., Foley P., Griffiths C.E.M., Lebwohl M., Leonardi C., Winthrop K., Proulx J., Rottinghaus S.T., Wolk R., Thompson J.R., Tatulych S., Mallbris L., Swanson R. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016 75 Supplement 2 (253)
58. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of Latin American patients with rheumatoid arthritis: Pooled efficacy and safety analyses of Phase 3 and long-term extension studies. Radominski S.C., Cardiel M.H., Citera G., Goecke A., Jaller J.J., Lomonte A.B.V., Miranda P., Velez P., Xibillé D., Kwok K., Rojo R., García E.G. [Article in Press] *Reumatología Clínica* 2016
59. Effects of tofacitinib monotherapy on patient-reported outcomes in a randomized phase 3 study of patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs. Strand V., Kremer J., Wallenstein G., Kanik K.S., Connell C., Gruben D., Zwillich S.H., Fleischmann R. *Arthritis Research and Therapy* 2015 17:1 Article Number 307
60. Tofacitinib with methotrexate in third-line treatment of patients with active rheumatoid arthritis: Patient-reported outcomes from a phase III trial. Strand V., Burmester G.R., Zerbini C.A.F., Mebus C.A., Zwillich S.H., Gruben D., Wallenstein G.V. *Arthritis Care and Research* 2015 67:4 (475-483)
61. Effects of Janus kinase inhibitor tofacitinib on circulating serum amyloid A and interleukin-6 during treatment for rheumatoid arthritis. Migita K., Izumi Y., Jiuchi Y., Kozuru H., Kawahara C., Izumi M., Sakai T., Nakamura M., Motokawa S., Nakamura T., Kawakami A. *Clinical and Experimental Immunology* 2014 175:2 (208-214)
62. Effects of tofacitinib on lymphocytes in rheumatoid arthritis: Relation to efficacy and infectious adverse events. Sonomoto K., Yamaoka K., Kubo S., Hirata S., Fukuyo S., Maeshima K., Suzuki K., Saito K., Tanaka Y. *Rheumatology (United Kingdom)* 2014 53:5 (914-918) Article Number ket466
63. Clinical trials: Phase III trial results for tofacitinib bring new oral DMARD therapy a step closer for patients with rheumatoid arthritis. Leah E. *Nature Reviews Rheumatology* 2012 8:10 (561)
64. Buckley F, Finckh A, Huizinga TW, Dejonckheere F, Jansen JP. Comparative Efficacy of Novel DMARDs as Monotherapy and in Combination with Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Response to Conventional DMARDs: A Network Meta-Analysis. *J Manag Care Spec Pharm.* 2015 May;21(5):409-23.
65. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Kotb A, Christensen R, Mudano AS et al. Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 May 13;(5):CD012183.

66. Gallego Galisteo M., Sanchez del Moral R., Marquez Saavedra E., Certolizumab pegol y otros fármacos biológicos en artritis reumatoide. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Noviembre 2010
67. Informe de Posicionamiento Terapéutico de tofacitinib (Xeljanz®) en artritis reumatoide IPT, 34/2017. V1. IPT-tofacitinib-Xeljanz-artritis-reumatoide.pdf. Fecha de publicación: 19 de octubre de 2017. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-tofacitinib-Xeljanz-artritis-reumatoide.pdf>
68. Claxton L., Jenks M., Taylor M., An Economic Evaluation of Tofacitinib Treatment in Rheumatoid Arthritis: Modeling the Cost of Treatment Strategies in the United States. J Manag Care Spec Pharm. 2016 Sep;22(9):1088-102

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:** Manuel Cameán Castillo¹, Miguel Vázquez Real², Silvia Fénix Caballero¹

– **Institución en la que trabaja:**

(1) U.G.C. Farmacia, Hospital Universitario Puerto Real.

(2) U.G.C. Farmacia, Hospital Universitario Virgen Macarena.

– **Institución que le vincula al informe:** GHEMA (SAFH)

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autor/a: Manuel Cameán Castillo

2-Tutor/a: Miguel Vázquez Real

3-Revisor/a externo/a: Silvia Fénix Caballero

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

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

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 12/07/2018

FIRMA

10. VENETOCLAX en Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)

AUTORES:

Miguel Vázquez Real
Juan Carlos García de Paredes Esteban

**INFORMES DE EVALUACIÓN DE
MEDICAMENTOS**

2018

**Grupo Hospitalario de Evaluación de
Medicamentos de Andalucía**

VENETOCLAX

en Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Noviembre 2017
(Revisado febrero 2018)

ISBN: 978-84-09-05916-4
Depósito legal: H-282-2018

ÍNDICE:

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	5
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares	11
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA	12
4.1 Mecanismo de acción	12
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación	12
4.3 Posología, forma de preparación y administración	12
4.4 Utilización en poblaciones especiales	12
4.5 Farmacocinética	13
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.	14
5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada	14
5.1.b Variables utilizadas en los ensayos	14
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos	15
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados	20
5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas	21
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones	21
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas	21
5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)	21
5.4 Evaluación de fuentes secundarias	21
5.4.1 Guías de Práctica clínica	21
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes	22
5.4.3 Opiniones de expertos	22
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.	23
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica	23
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos	23
6.2 Ensayos Clínicos comparativos.	28
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad	28
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales	28
7. AREA ECONÓMICA	30
7.1 Costes. Coste incremental	30
7.2 Evaluaciones económicas publicadas	34
7.3 Evaluación económica de elaboración propia	34
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.	34
8.1 Descripción de la conveniencia	34

8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento	35
9. AREA DE CONCLUSIONES.	35
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas.....	35
9.2 Decisión	37
9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)	37
9.4 Plan de seguimiento	37
10. BIBLIOGRAFÍA.....	38

Glosario:

BR: Bendamustina y Rituximab
CIRS: *Cumulative Illness Rating Scale*
CICr: Aclaramiento de creatinina
CVRS: Calidad de Vida Relacionada con la Salud
DR: Duración de la respuesta.
EA: Eventos Adversos
EMR: Enfermedad Mínima Residual
EMR-: Enfermedad Mínima Residual Negativa
FCR: (Fludarabina, Ciclofosfamida y Rituximab)
iRALB: inhibidor de la vía del receptor del linfocito B.
LLC: Leucemia linfocítica crónica.
OFAR: Oxaliplatino, fludarabina, citarabina y rituximab
PC: Pentostatina y Ciclofosfamida
RC: Remisión completa.
RCi: Remisión completa con recuperación medular incompleta.
RP: Remisión parcial.
SG: Supervivencia Global
SLL: Linfoma linfocítico de célula pequeña
SLP: Supervivencia Libre de Progresión
SSP: Supervivencia Sin Progresión.
TPR: Tiempo hasta primera respuesta.
TRG: Tasa de respuesta global.
TRG: Tasa de respuesta global

Revisado por el Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA).

Citar este informe como: Vázquez Real M, García de Paredes Esteban JC. VENETOCLAX en Leucemia Linfocítica Crónica (LLC). Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Noviembre 2017, (revisado febrero 2018).

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: Venetoclax

Indicación clínica solicitada: Venetoclax, en monoterapia, está indicado para el tratamiento de la LLC en presencia de delección 17p o mutación del gen TP53 en pacientes adultos que no son adecuados o han fallado al tratamiento con un inhibidor de la vía del receptor de antígenos del linfocito B.

También, en monoterapia, está indicado para el tratamiento de la LLC en ausencia de delección 17p o mutación del gen TP53 en pacientes adultos que han fallado al tratamiento con inmunoterapia y a un inhibidor de la vía del receptor de antígenos del linfocito B.

Autores / Revisores: Miguel Vázquez Real¹, Juan Carlos García de Paredes Esteban²

¹ U.G.C. Farmacia, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

² U.G.C Farmacia. Hospital Universitario Puerto Real, Cádiz

Tipo de informe: Original

Declaración de conflicto de Intereses de los autores: Ver declaración en anexo al final del informe.

Para la elaboración del informe se ha utilizado el Programa MADRE versión 4.0¹

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: Informe realizado para el Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos en Andalucía (GHEMA) por tratarse de un medicamento de reciente incorporación a la práctica clínica en esta patología.

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

3.1 Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico: Venetoclax

Nombre comercial: Venclyxto®

Laboratorio: Abbvie Ltd.

Grupo terapéutico. Denominación:

Código ATC:

Nivel 3: L01X - OTROS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Nivel 4: L01XX - Otros agentes antineoplásicos

Nivel 5: L01XX52 - Venetoclax

Vía de administración: oral

Tipo de dispensación: Uso hospitalario

Información de registro:

Tabla 1. Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVP + IVA (1)	Coste por unidad PVL + IVA (1)
Venetoclax (Venclyxto®) 10 mg comp	14 comprimidos	714136	-	-

¹ Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V, Santos B. Grupo de Evaluación de Novedades y Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos (MADRE). Versión 4.0. Madrid: SEFH (ed.), 2013. ISBN: 978-84-695-7629-8. Disponible en <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html>

Venetoclax (Venclyxto®) 50 mg comp.	7 comprimidos	714137	-	-
Venetoclax (Venclyxto®) 100 mg comp	7 comprimidos	714138	-	-
Venetoclax (Venclyxto®) 100 mg comp	14 comprimidos	714139	-	-
Venetoclax (Venclyxto®) 100 mg comp	112 comprimidos	714140	-	-

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Tabla 2. Descripción del problema de salud

Definición	La LLC es una enfermedad caracterizada por la proliferación y acumulación de linfocitos inmunoincompetentes de pequeño tamaño, aspecto maduro y fenotipo B.
Principales manifestaciones clínicas	Se deben principalmente a la infiltración progresiva de la meduca ósea, ganglios linfáticos y otros tejidos por dichos linfocitos, así como alteraciones inmunológicas. Destacan: astenia, síntomas B, síndrome anémico, plaquetopenia e infecciones.
Incidencia y prevalencia	La LLC es poco frecuente antes de los 50 años (incidencia 5/100.000 habitantes/año), pero su incidencia aumenta con la edad y lo hace de forma considerable en personas mayores de 70 años, hasta llegar a 30/100.000 habitantes/año. La edad media al diagnóstico es de 68-70 años, es más frecuente en varones que en mujeres (2:1), y entre un 40 y un 50% de los pacientes son mayores de 70 años.
Evolución / Pronóstico	La LLC tiene un curso clínico muy heterogéneo, y a pesar de que con los tratamientos actuales se consiguen tasas de respuesta elevadas, sigue siendo una enfermedad incurable y la mayoría de los pacientes recaen a lo largo de la evolución de la misma. Hay ciertos factores que contribuyen a un mal pronóstico, como son tener niveles elevados de beta-2 microglobulina, mutaciones IGHV (del13q, del11q, del17p), entre otros.
Grados de gravedad / Estadiaje	Existen dos escalas mundiales de estadiación utilizadas: a) Estadios de Binet: <ul style="list-style-type: none"> • Binet A: Hb≥10 g/dL; Plaquetas ≥ 100x10⁹/L y ≤2 áreas linfáticas afectadas. • Binet B: Hb≥10 g/dL; Plaquetas ≥ 100x10⁹/L y ≥3 áreas linfáticas afectadas. • Binet C: Hbz10 g/dL, o plaquetas <100x10⁹/L. b) Estadios de Rai: <ul style="list-style-type: none"> • Rai 0 (bajo riesgo): linfocitosis en sangre periférica y medula ósea. • Rai 1 (riesgo intermedio): linfocitosis + adenopatías. • Rai 2 (riesgo intermedio): linfocitosis +

	espleno y/o hepatomegalia. <ul style="list-style-type: none"> • Rai 3 (alto riesgo): linfocitosis + Hb<11 g/dL • Rai 4 (alto riesgo): linfocitosis + plaquetas <100x10⁹/L
Carga de la enfermedad	Según el Instituto Nacional de Estadística la población española en 2014 fue de 46.464.053 habitantes, 22.834.719 hombres y 23.620.334 mujeres. Según los últimos datos de incidencia de LLC en España, en 2014 se habrían diagnosticado aproximadamente 959 casos en hombres y 755 casos en mujeres.

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

Las opciones de tratamiento para LLC en recaída o refractarios dependen de la respuesta del paciente a terapias previas tanto quimio como quimioinmunoterapias, edad y comorbilidades. Las guías NCCN(1) ofrecen alternativas como ibrutinib, idelalisib, idelalisib/rituximab, y venetoclax +/- rituximab.

Ibrutinib demostró actividad sustancial en monoterapia con un perfil positivo de eventos adversos en pacientes en recaída o refractarios. La seguridad y la eficacia de ibrutinib en este grupo de pacientes se evaluó primero en un ensayo fase Ib/II (n=85; 51 pacientes recibieron 420 mg y 34 pacientes recibieron 840 mg). La mayoría de los pacientes se consideraron de alto riesgo (65% con enfermedad avanzada, 33% con del(17p) y un 36% con del(11q)). La TRG fue la misma en los dos grupos (71%). En el grupo con del(17p), TRG fue del 68% (RC del 3,5%). RP con linfocitosis se observó en el 20% y en el 15% de los pacientes en los grupos de 420 mg y 840 mg respectivamente. La SLP estimada a los 26 meses fue del 75% y la SG del 83%. Los EA más comunes de grado 3-4 fueron neutropenia (15%), neumonía (12%), sinusitis (5%) e hipertensión (5%).

En el siguiente ensayo fase III randomizado (RESONATE), 391 pacientes previamente tratados fueron aleatorizados a recibir ibrutinib 420 mg al día u ofatumumab. La mayoría de los pacientes tenían enfermedad avanzada y características de alto riesgo como del(17p), del(11q) o altos niveles de beta-2-microglobulina (>3,5 mg/L). Tras una mediana de seguimiento de 9,4 meses, ibrutinib prolongó significativamente la SLP (mediana no alcanzada vs. 8,1 meses con ofatumumab) y la SG (HR = 0,43; p=0.005; para el fallecimiento). En los pacientes con del(17p), la mediana de SLP no se alcanzó con ibrutinib, comparado con una mediana de SLP de 5,8 meses para ofatumumab. A los 12 meses, la SG fue de 91% y 81% respectivamente para ibrutinib y ofatumumab. La TRG fue significativamente mayor para ibrutinib (42% vs. 4%; p<0.001). Los EA no hematológicos más frecuentes de grado 1-2 fueron diarrea, cansancio, pirexia y náuseas para ibrutinib, y reacciones infusionales y tos para ofatumumab.

Los resultados actualizados confirmaron que ibrutinib prolongaba significativamente la SLP, SG y TRG comparado con ofatumumab en pacientes con LLC previamente tratados. Con una mediana de seguimiento de 16 meses, la TRG (90% vs 25%; p<0.0001), mediana de SLP (no alcanzada vs. 8,1 meses para ofatumumab; p<0.0001) y la tasa de SG (85% y 78% para ibrutinib y ofatumumab a los 18 meses) favorecían claramente a ibrutinib. Los resultados del estudio fase II RESONATE-17 confirmaron la eficacia de ibrutinib en pacientes en recaída o refractarios con del (17p). Tras una mediana de seguimiento de 13 meses, la TRG y la SLP fueron e 82,6% y 79,3% respectivamente.

Actualización 2018(2,3)

Los resultados actualizados confirmaron que ibrutinib prolongaba significativamente la SLP, SG y TRG comparado con ofatumumab en pacientes con LLC previamente tratados. Con una mediana de seguimiento de 48 meses, la TRG (90%), mediana de SLP (no alcanzada vs. 8,11 meses para ofatumumab; $p < 0.0001$, HR 0,133 (0,099-0,178)) y la tasa de SG (74% y 45% para ibrutinib y ofatumumab a los 48 meses) favorecían claramente a ibrutinib. En los pacientes con del(17p), la mediana de SLP se alcanzó con ibrutinib a los 41 meses, comparado con una mediana de SLP de 5,8 meses para ofatumumab.

Los resultados del estudio fase II RESONATE-17 confirmaron la eficacia de ibrutinib en pacientes en recaída o refractarios con del(17p). Tras una mediana de seguimiento de 27,6 meses, la SLP y SG a los 12 meses fueron de 63% (95% CI 54–70) y 75% (67–81) respectivamente

Se evaluó la eficacia de Idelalisib en un ensayo multicéntrico, aleatorizado fase III, en el que 220 pacientes con LLC en recaída fueron aleatorizados a recibir rituximab con Idelalisib 150 mg o placebo. La mayoría de los pacientes (78%) eran mayores de 65 años, el 40% tenían insuficiencia renal moderada (CICr < 60 mL/min), el 35% tenía función medular deteriorada (citopenias de grado 3 o mayor) y el 85% una puntuación en la *Cumulative Illness Rating Scale* CIRS > 6. En el primer análisis planificado, el estudio fue interrumpido debido a la elevada superioridad de Idelalisib + rituximab. A las 24 semanas, la SLP fue de 93% vs 46% para rituximab+placebo. En los pacientes con LLC en recaída y otras comorbilidades, idelalisib + rituximab mejoró significativamente la TRG (81% vs. 13%; $p < 0.001$), la mediana de SLP (no alcanzada vs. 5,5 meses) y la SG a los 12 meses (92% vs 80%; $p = 0.02$). Los eventos adversos de grado 3-4 más frecuentes fueron neumonía, pirexia y neutropenia febril, que aparecieron en el 40% del grupo con idelalisib y en el 35% del grupo con placebo. En el segundo análisis planificado se confirmó la superioridad de idelalisib + rituximab, incluso en aquellos pacientes con del(17p) o mutaciones TP53, IGHV no mutado, expresión de CD38 y ZAP70 y niveles elevados de beta-2-microglobulina (> 4 mg/L).

En monoterapia, idelalisib se aprobó para el tratamiento del *linfoma* linfocítico de células pequeñas (SLL) en recaída en pacientes que hubieran recibido al menos dos terapias previas. En combinación con rituximab se aprobó para el tratamiento de LLC en recaída en pacientes en los que la monoterapia con rituximab se considerase adecuada por la presencia de otras comorbilidades. A causa de la toxicidad de idelalisib por infecciones y muertes en pacientes LLC no tratados previamente, no se considera de primera línea.

Venetoclax, inhibidor BCL2 que induce la apoptosis celular, demostró eficacia en LLC en pacientes en recaída o refractarios. En un ensayo fase II(4) de 107 pacientes (61 pacientes ≥ 65 años, 46 pacientes < 65 años), con LLC en recaída o refractarios con del(17p), y una mediana de seguimiento de 12,1 meses, venetoclax resultó en una TRG del 79,4% evaluado por un comité independiente. Venetoclax obtuvo mayor TRG (>70%) en todos los subgrupos de pacientes de alto riesgo (p.e., refractarios a fludarabina, del(17p), mutación TP53). Las tasas de SLP y SG a los 12 meses fueron del 72% y el 86,7% respectivamente. De acuerdo a estos resultados, consiguió la aprobación para el tratamiento de LLC en recaída o refractarios con del(17p).

Además, venetoclax ha demostrado actividad en pacientes que han fallado o son intolerantes a ibrutinib o idelalisib. En un estudio fase II de 64 pacientes(5) con LLC en recaída o refractarios tras ibrutinib (Brazo A; n=43; 39 de ellos refractarios a ibrutinib) o idelalisib (Brazo B; n=21; 14 de ellos refractarios a idelalisib), venetoclax demostró una TRG del 70% en el brazo A y del 48% en el brazo B. En el grupo de pacientes refractarios a ibrutinib o idelalisib, la TRG fue del 67% (26 de

los 39 pacientes del brazo A) y del 57% (8 de los 14 pacientes del brazo B) respectivamente. La tasa de SLP y SG estimada los 12 meses fue del 72% y del 90% respectivamente. La mediana de SLP y de SG no se alcanzó en el primer análisis.

El esquema FCR (Fludarabina, Ciclofosfamida y Rituximab) demostró inducir tasas altas de respuesta en enfermedad refractaria o en recaída. En un ensayo fase II (n=284; mediana de terapias previas 2 (rango 1-10)), la TRG fue del 74% con una RC del 30%. La mediana de SLP fue de 21 meses y la mediana estimada de supervivencia de 47 meses. En el subgrupo de pacientes refractarios a fludarabina (n=54) la TRG fue significativamente menor (56% vs. 79%; $p<0.001$), al igual que la SG (38 meses vs. 52 meses; $p<0.05$). Además, en el subgrupo de pacientes (n=20) con del(17p) los resultados fueron muy pobres, con una TRG del 35% (sin RC), mediana de SLP de 5 meses y una mediana de supervivencia de 10,5 meses. Los investigadores concluyeron que el esquema FCR era apropiado para aquellos pacientes sensibles a fludarabina, sin alteraciones del cromosoma 17 y con pocas terapias previas (menor a 4).

El ensayo REACH fase III, aleatorizado, comparó 6 ciclos de FCR con 6 ciclos de FC en pacientes en primera recaída (n=552). Se excluyeron aquellos pacientes que hubieran recibido FC en combinación, o rituximab, y debían ser sensibles a fludarabina. Tras una mediana de seguimiento de 25 meses, los pacientes del brazo de FCR tenían una mediana de SLP significativamente mejor (tras evaluación por los investigadores) comparado con FC (27 meses vs. 22 meses, $p=0.022$)- Basado en revisión por comité independiente, tanto la TRG (61% vs 49%; $p<0.005$) y la RC (9% vs 3%; $p>0.005$) fueron mayores para FCR. En ese corte, la SG no difería entre esquemas.

La combinación de pentostatina y ciclofosfamida (PC) con o sin rituximab mostró actividad en pacientes con LLC en recaída o refractarios, incluyendo aquellos con enfermedad refractaria a fludarabina. En un pequeño estudio (n=23, mediana de terapias previas 3 (rango 1-5)), la combinación PC mostró resultados de TRG del 74% y una RC del 17%. La TRG en el grupo de enfermedad refractaria a fludarabina fue del 77%.

Oxaliplatino, fludarabina, citarabina y rituximab (OFAR) demostró tener actividad en enfermedad refractaria o recaída, incluido en pacientes con del(17p) o del(11q), así como transformación de Richter. En un ensayo fase I-II, en pacientes con enfermedad refractaria a fludarabina (n=30) y aquellos con transformación de Richter (n=20), OFAR obtuvo una TRG del 50% y del 33% respectivamente. La mediana de respuesta fue de 10 meses [...].

El grupo alemán de LLC llevó a cabo un ensayo fase II(6) combinando bendamustina y rituximab (BR) en pacientes con LLC en recaída (n=78, mediana de 2 terapias previas (rango 1-5)) que resultó en una TRG de 59% y RC de 9%. La TRG en el subgrupo refractario a fludarabina fue de 45,5%. En los pacientes con del(17p) (n=14), sólo uno respondió (consiguiendo RC). Tras una mediana de seguimiento de 24 meses, la mediana de SLP y de SG para todos los pacientes fue de 15 y 34 meses. Los pacientes con del(17p) fueron los que peores resultados obtuvieron, con una mediana de SLP de 7 meses y de supervivencia de 16 meses.

Resultados de dos ensayo fase III muestran que la adición de idelalisib(7) o ibrutinib(8) a BR mejora significativamente la SLP en pacientes con LLC refractarios o en recaída. En el ensayo de idelalisib, fase III de 416 pacientes con LLC refractarios o en recaída (42% \geq 65 años), tras una mediana de seguimiento de 21 meses, no se alcanzó la mediana de SG en el grupo BR +idelalisib vs 41 meses para BR + placebo ($p = 0.036$). La mejora de SG se observó a los largo de todos los grupos de riesgo, sin embargo, la aparición de infecciones oportunistas y EA severos fueron más frecuentes en el brazo de idelalisib. Por otro lado, el ensayo HELIOS(8) que evaluó BR + ibrutinib en 578 pacientes con LLC previamente tratados, la SLP fue significativamente mejor en pacientes

con BR + ibrutinib comparados con aquellos con BR + placebo (mediana no alcanzada vs 13,3 meses; $p < 0.0001$). La SLP a los 18 meses fue del 79% y 24% respectivamente.

Otro esquema emplea altas dosis de metilprednisolona combinado con rituximab. En varios estudios, la TRG fue de 78-93%, con una tasa de RC de 14-36%, mediana de SLP (o tiempo hasta progresión) de 7-15 meses (un estudio llegó a 20 meses).

Varios ensayos fase II de lenalidomida(9,10) en monoterapia para pacientes con LLC en recaída o refractarios mostraron TRG de 32-47% y RC de 7-9%. En el subgrupo con del(11q), la TRG fue de 39-47%, y del 13% en el subgrupo con del(17p). Más recientemente, se ha estudiado lenalidomida en combinación con rituximab. En un ensayo fase II, TRG fue de 66%, con una RC del 12%. Todas las RC fueron tras 12 ciclos o más de tratamiento. La mediana de tiempo hasta fallo del tratamiento fue de 17 meses. La SG a tres años fue de 71%.

La eficacia de alemtuzumab en pacientes refractarios a fludarabina con del(17p) o mutaciones TP53 se demostró en varios ensayos. En un ensayo fase II(11), alemtuzumab indujo respuestas en pacientes refractarios a fludarabina ($n=93$), con una TRG del 33% (RC 2%). La mediana de progresión fue de 4,7 meses para todos los pacientes (9,5 meses para los que respondieron). La administración subcutánea de alemtuzumab fue tan efectiva y segura como la intravenosa. En un análisis retrospectivo que incluyó a 202 pacientes con LLC pretratada y del(17p), alemtuzumab se asoció con una TRG del 32% y una mediana de SLP y SG de 6,2 meses y 21 meses.

Ofatumumab es activo en pacientes refractarios a fludarabina y alemtuzumab o en pacientes en los que está contraindicado alemtuzumab por linfadenopatía de masa voluminosa (LV). En el análisis final del ensayo pivotal, ofatumumab obtuvo una TRG del 51% en el grupo de pacientes refractarios a alemtuzumab y fludarabina (FA; $n=95$) y del 44% en el grupo refractarios a fludarabina con LV (BF; $n=111$). La mediana de SLP fue de 5,5 meses para ambos grupos, y la mediana de SG de 14 meses para el grupo FA y de 17 meses para el BF [...].

Obinutuzumab demostró actividad en monoterapia en pacientes con enfermedad en recaída o refractarios altamente tratados. En el fase II GAUGIN con 20 pacientes, obinutuzumab a una dosis de 1000 mg otorgó los mejores resultados, con una TRG del 30%, media de SLP y duración de la respuesta de 10,7 meses y 8,9 meses respectivamente.

Si nos centramos en características genéticas específicas:

- **Sin delecciones 17p**

i. Primera línea

En paciente de 65 años o mayores o pacientes jóvenes con comorbilidades significantes, obinutuzumab + clorambucilo (categoría 1), ibrutinib (categoría 1) y ofatumumab + clorambucilo son los esquemas preferidos.

En pacientes menores de 65 años sin comorbilidades importantes, la quimioinmunoterapia basada en fludarabina se ha posicionado como *standard* de tratamiento. Una comparación aleatorizada entre FCR y PCR demostró mayores RC para FCR, pero la TRG y la supervivencia fueron similares. Los datos del análisis final del estudio CLL10 confirmaron la superioridad de FCR sobre bendamustina + rituximab en pacientes de 70 años o mayores, sin comorbilidades de importancia.

En pacientes menores de 65 años sin comorbilidades importantes, las guías NCCN recomiendan un esquema de quimioinmunoterapia basado en purinas (FCR, FR, PCR), ibrutinib o bendamustina +/- rituximab, en orden de preferencia.

ii. En recaída o refractarios

Ibrutinib e idelalisib +/- rituximab (ambos categoría 1) y venetoclax +/- rituximab (particularmente en aquellos pacientes que son intolerantes o refractarios a ibrutinib o idelalisib) son las opciones preferidas para pacientes en recaída o refractarios, independientemente de su edad o comorbilidades. BR, con idelalisib o ibrutinib, también son opciones alternativas.

- **Con delecciones 17p**

Los resultados siguen siendo muy pobres incluso con las quimioinmunoterapias actuales. Ibrutinib es una opción de primera línea en LLC en recaída o refractaria.

La inclusión en un ensayo clínico es una opción razonable para estos pacientes. Si no es posible, las opciones como ibrutinib, quimioinmunoterapia (FCR o FR, altas dosis de metilprednisolona con rituximab) o alemtuzumab +/- rituximab son aptas en función de la disponibilidad de cada región. La eficacia de ibrutinib en estos pacientes excede los resultados de otras alternativas, siendo considerada la mejor opción a no ser que exista contraindicación.

Aquellos pacientes que no respondan a primera línea deberían ser incluidos en ensayo clínico. Ibrutinib, venetoclax +/- rituximab e idelalisib +/- rituximab son las opciones preferidas en enfermedad en recaída o refractaria.

Las guías NCCN sitúan a venetoclax de la siguiente manera (por orden de preferencia):

Tabla 3 LLC sin del(17p) ni mutaciones TP53 En recaída o refractarios	
<i>Pacientes frágiles sin comorbilidades importantes o > 65 años, y jóvenes con comorbilidades importantes.</i>	<i>Pacientes < 65 años sin comorbilidades importantes</i>
Esquema preferidos: Ibrutinib Idelalisib + rituximab Venetoclax +/- Rituximab	Esquema preferidos: Ibrutinib Idelalisib + rituximab Venetoclax +/- Rituximab
Otros: Idelalisib Bendamustina +/- rituximab FCR a dosis reducida PCR a dosis reducida Metilprednisolona a altas dosis + rituximab Rituximab + clorambucilo Ibrutinib, bendamustina, rituximab Idelalisib, bendamustina, rituximab Ofatumumab Obinutuzumab Lenalidomida +/- rituximab Alemtuzumab +/- rituximab	Otros: Idelalisib FCR FC + ofatumumab PCR Bendamustina +/- rituximab Metilprednisolona a altas dosis + rituximab Ofatumumab Obinutuzumab Lenalidomida +/- rituximab Alemtuzumab +/- rituximab Ibrutinib, bendamustina, rituximab Idelalisib, bendamustina, rituximab

Tabla 4
LLC con del(17p) o mutaciones TP53
<i>En enfermedad refractaria o en recaída</i>
<i>Esquema preferidos</i>
Ibrutinib
Venetoclax +/- Rituximab
Idelalisib + rituximab
<i>Otros</i>
Idelalisib
Metilprednisolona a altas dosis + rituximab
Lenalidomida +/- rituximab
Alemtuzumab +/- rituximab
Ofatumumab

A su vez, en la Actualización de las guías nacionales de consenso del Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica para el tratamiento y seguimiento de la leucemia linfocítica crónica(12), recomiendan el siguiente algoritmo:

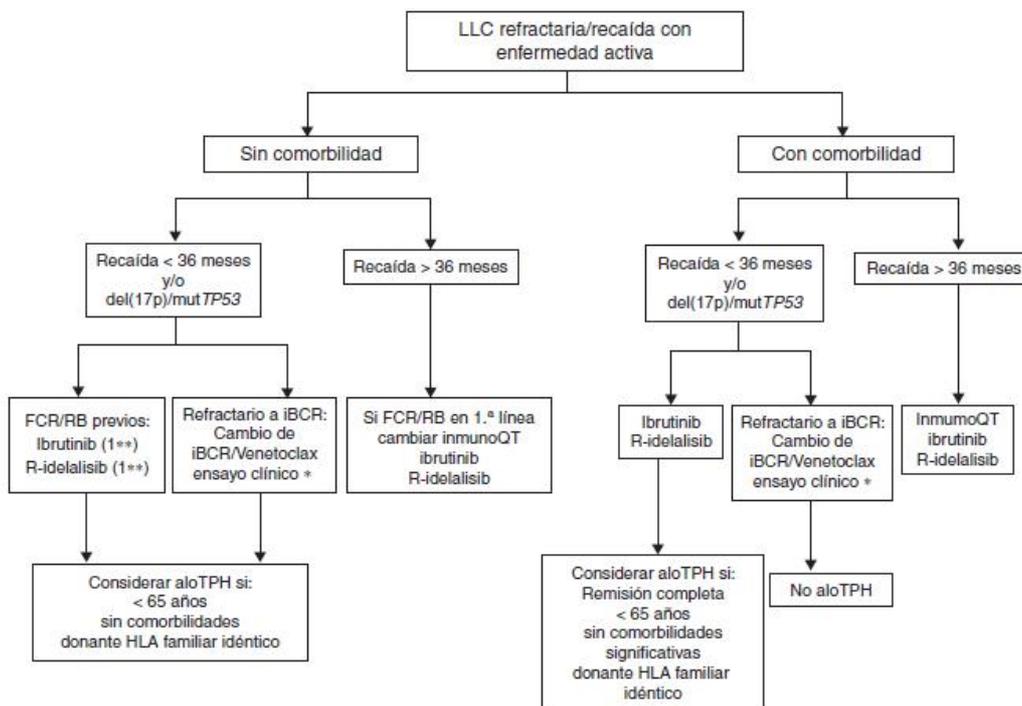


Figura 1: Algoritmo para el tratamiento del paciente refractario y en recaída. Guías clínicas españolas (GELLC) (12).

[AloTPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; FCR: fludarabina, ciclofosfamida y rituximab; HLA: human leukocyte antigens («antígenos leucocitarios humanos»); iBCR: B-cell receptor inhibitors («inhibidores del receptor de células B»); InmunoQT: inmunoquimioterapia; LLC: leucemia linfocítica crónica; R: rituximab; RB: rituximab-bendamustina. *Recomendación del grupo de expertos. **Nivel de evidencia (el nivel se muestra entre paréntesis).]

En la última actualización de las guías ESMO(13), en la LLC avanzada con delección / mutación TP53 recomiendan tratar con ibrutinib como primera terapia. Debido a complicaciones infecciosas severas, idelalisib + rituximab se recomienda cuando no es posible usar ibrutinib y si se emplean

medidas para reducir el citado riesgo. Aquellos pacientes que no adecuados a iRALB con del(17) o mutación TP53 pueden ser tratados con Venetoclax.

En LLC en recaída o refractaria en aquellos pacientes con enfermedad sintomática la misma terapia usada previamente si la recaída ocurre tras los 24 – 36 meses tras la inmunoquimioterapia, y siempre que la delección / mutación TP53 haya sido descartada. Si ocurre entre 24 – 36 meses tras inmunoquimioterapia o si no hay respuesta a la terapia de primera línea, se debe cambiar el tratamiento. Las opciones incluyen:

- Ibrutinib
- Idelalisib en combinación con rituximab
- Venetoclax (tras fallo a iRALB)

Sólo se valorarán otras opciones cuando se haya descartado la delección / mutación TP53. Los pacientes que hayan fallado a iRALB deberán cambiarse preferentemente a un antagonista BCL2 siempre que sea posible. La segunda opción es cambiar a otro iRALB. Pacientes en buen estado que consigan una segunda remisión tras la segunda aplicación de un inhibidor deberán proceder a un trasplante alógeno de células hematopoyéticas.

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

De acuerdo a las recomendaciones internacionales, las alternativas competitivas con venetoclax son las siguientes:

Tabla 5: Características diferenciales comparadas con alternativas similares						
Nombre	Ibrutinib	Ibrutinib +/- (Rituximab + Bendamustina)	Idelalisib + Rituximab	Bendamustina +/- Rituximab	FCR	Venetoclax
Indicación	LLC que no han sido previamente tratados y que han recibido al menos un tratamiento previo.	LLC refractaria o recaída.	LLC refractaria o recaída. En primera línea en pacientes con del(17p) o p53 mutado que no son candidatos a recibir ningún otro tratamiento.	LLC en primera línea cuando no se puede emplear combinaciones con fludarabina.	Tratamiento de la leucemia linfocítica crónica de células B (LLC-B) en pacientes adultos con suficiente reserva medular.	Monoterapia en adultos con LLC en presencia de del(17p) o mutación TP53 no adecuados o que han fallado al tratamiento con un iRALB o en ausencia de del(17) o mutación TP53 en adultos que han fallado al tratamiento con inmunoquimioterapia y a un iRALB
Utilización de recursos	Costes de dispensación farmacéutica	Se tiene que administrar en Hospital de Día de Onco-Hematología. Necesario estrecho control de los pacientes.	Se tiene que administrar en Hospital de Día de Onco-Hematología. Necesario estrecho control de los pacientes.	Administración intravenosa en Hospital de Día de Onco-Hematología (2 días)	Administración intravenosa en Hospital de Día de Onco-Hematología (2 días)	Costes de dispensación farmacéutica. Control de lisis tumoral y/o hospitalización en casos seleccionados de riesgo.
Conveniencia	Dispensación ambulatoria.	Ibrutinib es un fármaco de administración por vía oral. La administración de rituximab	Idelalisib es un fármaco de administración por vía oral. La administración de rituximab precisa de	Fármacos intravenosos que precisan de premedicación y medicación profiláctica.	Fármacos intravenosos que precisan de premedicación y medicación profiláctica.	Dispensación ambulatoria.

		precisa de premedicación y medicación profiláctica.	premedicación y medicación profiláctica.		Fludarabina y ciclofosfamida tienen presentación oral.	
Otras características diferenciales	Alternativa aceptable en pacientes con comorbilidades y edad avanzada.	Alternativa aceptable en pacientes con comorbilidades y edad avanzada.	Alternativa en pacientes con LLC refractaria o en recaída no candidatos a trasplante alogénico o EC y que son refractarios a otros tratamientos.	Alternativa aceptable en pacientes con comorbilidades.	Bajo coste de FC.	

iRALB: inhibidor de la vía del receptor del linfocito B

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

EMA: Venetoclax, en monoterapia, está indicado para el tratamiento de la LLC en presencia de delección 17p o mutación del gen TP53 en pacientes adultos que no son adecuados o han fallado al tratamiento con un inhibidor de la vía del receptor de antígenos del linfocito B.

También, en monoterapia, está indicado para el tratamiento de la LLC en ausencia de delección 17p o mutación del gen TP53 en pacientes adultos que han fallado al tratamiento con inmunoterapia y a un inhibidor de la vía del receptor de antígenos del linfocito B. [05/12/2016]

AEMPS: Aprobación centralizada por la EMA. Fecha autorización [05/01/2017].

FDA: Tratamiento de pacientes con LLC y delección 17p, determinado por un test autorizado por la FDA, que han recibido al menos una terapia previa. [11/04/2016]

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Venclyxto® se presenta en comprimidos para su administración por vía oral una vez al día con alimentos. La dosis inicial es de 20 mg diarios y se aumenta gradualmente durante un período de 5 semanas hasta alcanzar 400 mg al día.

4.4 Utilización en poblaciones especiales.

Pediatría: No se ha establecido la seguridad y eficacia de Venetoclax en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Mayores de 65 años: No es necesario realizar un ajuste específico de la dosis para los pacientes de edad avanzada (edad ≥65 años).

De los 107 pacientes en los que se evaluó la eficacia en el estudio M13-982 (ver eficacia más adelante), el 57 % tenían 65 años de edad o más. De los 64 pacientes en los que se evaluó la eficacia en el estudio M14-032 (ver eficacia más adelante), el 64% tenían 65 años de edad o más. De los 296 pacientes en los que se evaluó la seguridad en 3 ensayos clínicos abiertos, el 57% tenían 65 años de edad o más.

No se observaron diferencias globales en la seguridad ni la eficacia entre los pacientes más mayores y los más jóvenes.

Insuficiencia renal: No es necesario realizar un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CICr ≥ 30 ml/min y < 90 ml/min). Es posible que los pacientes con insuficiencia renal (CICr < 80 ml/min) necesiten profilaxis y seguimiento más intensivos, a fin de reducir el riesgo de Síndrome de Lisis Tumoral (SLT) al inicio y durante la fase de ajuste de la dosis.

No se ha establecido la seguridad en pacientes con insuficiencia renal grave (CICr < 30 ml/min) o que reciben diálisis, y no se ha determinado una dosis recomendada para estos pacientes. Venetoclax se debe administrar a pacientes con insuficiencia renal grave solo si el beneficio es mayor que el riesgo; debido al mayor riesgo de SLT, se debe controlar estrechamente a los pacientes a fin de detectar signos de efectos tóxicos.

Insuficiencia hepática: No se recomienda ajustar la dosis de los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, pero debido a que se observó una tendencia a un aumento de los acontecimientos adversos en los pacientes con insuficiencia hepática moderada, se debe controlar más estrechamente a estos pacientes para detectar signos de efectos tóxicos al inicio y durante la fase de ajuste de la dosis. No se ha establecido la seguridad en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se recomienda administrar Venetoclax a pacientes con insuficiencia hepática grave.

4.5 Farmacocinética.

Absorción

Tras múltiples administraciones orales, la concentración plasmática máxima de venetoclax se alcanzó a las 5-8 horas después de la dosis. El AUC de venetoclax en estado estacionario aumentó proporcionalmente a lo largo del intervalo de dosis de 150 mg a 800 mg. Tras una comida baja en grasas, la media de la C_{\max} de venetoclax en estado estacionario fue de $2,1 \pm 1,1$ $\mu\text{g/ml}$ y el AUC₂₄, de $32,8 \pm 16,9$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ a la dosis de 400 mg una vez al día.

Efecto de los alimentos

La administración con una comida baja en grasas aumentó la exposición a venetoclax en aproximadamente 3,4 veces y la administración con una comida rica en grasas, de 5,1 a 5,3 veces, en comparación con la administración en ayunas. Se recomienda que venetoclax se administre junto con una comida.

Distribución

Venetoclax se encuentra unido en gran medida a proteínas plasmáticas humanas, siendo la fracción libre en plasma $< 0,01$ en un intervalo de concentración de 1-30 μM (0,87-26 $\mu\text{g/ml}$). La media del cociente en sangre/plasma fue de 0,57. El valor poblacional estimado del volumen de distribución aparente (V_{dss}/F) de venetoclax estuvo comprendido entre 256-321 l en los pacientes.

Biotransformación

Los estudios in vitro demostraron que venetoclax es metabolizado principalmente por el citocromo P450 CYP3A4. M27 fue identificado como uno de los metabolitos principales en plasma, con una actividad inhibidora de BCL-2 al menos 58 veces inferior a la de venetoclax in vitro.

Estudios de interacciones in vitro

Administración concomitante con sustratos del CYP y la UGT

Estudios in vitro indicaron que venetoclax no es inductor ni inhibidor del CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ni CYP3A4, a concentraciones clínicamente relevantes. Venetoclax es un inhibidor débil del CYP2C8, CYP2C9 y UGT1A1 in vitro, pero no está previsto que cause una inhibición clínicamente relevante. Venetoclax no es un inhibidor de UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ni UGT2B7.

Administración concomitante con sustratos/inhibidores de transportadores

Venetoclax es un sustrato de la gp-P y la BCRP, así como un inhibidor de la gp-P y la BCRP y un inhibidor débil del OATP1B1 in vitro (ver sección 4.5). No está previsto que venetoclax inhiba el OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ni MATE2K a concentraciones clínicamente relevantes.

Eliminación

El valor poblacional estimado de la semivida de eliminación terminal de venetoclax fue de aproximadamente 26 horas. Venetoclax presenta una acumulación mínima con un cociente de acumulación de 1,30-1,44. Tras una única administración por vía oral de 200 mg de [14C]-venetoclax radiomarcado a voluntarios sanos, una cantidad >99,9 % se recuperó en las heces y una cantidad <0,1 % se excretó en la orina en un plazo de 9 días. Venetoclax inalterado supuso el 20,8 % de la dosis radiactiva administrada excretada en las heces. La farmacocinética de venetoclax no cambia a lo largo del tiempo.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Tabla 6: Variables empleadas en los ensayos clínicos

EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	Tasa de respuesta global (TRG)	Respuesta completa más respuesta completa con recuperación incompleta de médula ósea más nódulos parciales más respuesta parcial.	Variable intermedia
Variable secundaria	Respuesta Completa (RC)	Desaparición de todos los signos del cáncer en respuesta al tratamiento	Variable intermedia
Variable secundaria	Supervivencia Libre de Progresión (SLP)	Tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta progresión de la enfermedad o muerte, lo que ocurra primero.	Variable intermedia
Variable secundaria	DR: Duración de la respuesta.	Tiempo mantenido en respuesta.	Variable intermedia
Variable secundaria	TPR: Tiempo hasta primera respuesta	Tiempo desde el inicio del tratamiento hasta que se cumplen criterios de respuesta	Variable intermedia
Variable secundaria	Supervivencia Global	Tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta muerte.	Variable final
SEGURIDAD	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	Frecuencia y severidad reacciones adversas	Se clasifica la toxicidad según los criterios CTCAE versión 4.0 y la toxicidad hematológica según los criterios IWCLL 2008.	Variable final

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

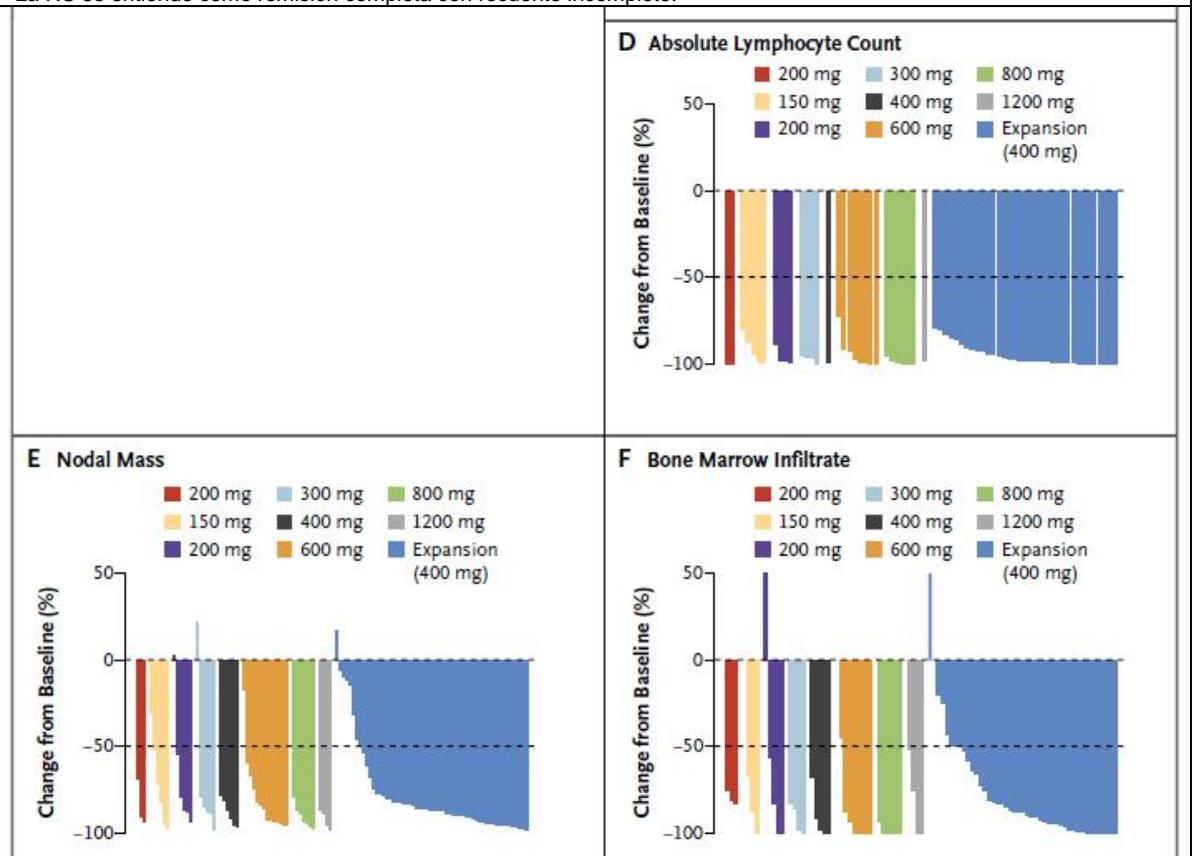
Para la evaluación de la eficacia, no existen publicaciones de ensayos fase III. Se dispone de un ensayo fase I que dio paso a uno fase II, aportando eficacia suficiente para considerar su aprobación condicional en monoterapia para Pacientes con LLC portadores de delección 17p o mutación del gen TP53.

Tabla 7.
Referencia: Roberts W. Andrew et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 374;4(14)

-Nº de pacientes: 116 (56 en la fase de escalada de dosis y 60 en la fase de expansión).
 -Diseño: Fase I, abierto, multicéntrico. Consta de una primera fase de escalada de dosis y una segunda fase de expansión.
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: En la fase inicial: venetoclax en 8 dosis diferentes (150 – 1200 mg), en la fase de expansión: venetoclax hasta 400 mg.
 -Criterios de inclusión: Pacientes adultos con LLC o linfoma de linfocitos pequeños (SLL) o linfoma No-Hodking en recaída o refractarios, candidatos para tratamiento; ECOG 0 ó 1, función medular adecuada (recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1.000 \text{ cel/mL}^3$; recuento plaquetario $\geq 50.000 \text{ cel/mL}^3$ en la fase de escalada y de $\geq 30.000 \text{ cel/mL}^3$ en la fase de expansión), Hb $\geq 8 \text{ g/dL}$; ClCr $\geq 50 \text{ mL/min}$, función hepática normal y coagulación normal.
 -Criterios de exclusión: Trasplante alogénico o autólogo previo, disfunción orgánica mayor, infección activa, citopenias inmunes, otro tipo de cáncer, embarazo actual o lactancia.
 -Pérdidas: -
 -Tipo de análisis: ITTm tanto para seguridad como para eficacia.
 - Cálculo de tamaño muestral: -

Variable evaluada en el estudio	Cohorte de escalamiento N=56	Cohorte de expansión N=60	Total N=116	Con delección p17 N = 31
Resultados principales				
- TRG, % (IC 95%)	77% (64 -87)	82% (70 – 91)	79% (71 – 86)	71% (52 -86)
- RC*, % (IC 95%)	30% (19 – 44)	10% (4 -21)	20% (13 -28)	16% (6 -34)

TRG: Tasa de respuesta global. RC: Respuesta completa.
 *La RC se entiende como remisión completa con recuento incompleto.



En los gráficos de la D a la F se muestra la actividad de venetoclax en sangre (D), nódulos linfáticos (E) y médula ósea (F). Se muestra la diferencia de los valores iniciales al final del seguimiento. Para cada paciente se representa la respuesta con un color en función al grupo inicial asignado. El panel D incluye los datos de 66 pacientes que tuvieron linfocitosis

inmediatamente después de administrar venetoclax. En 65 de estos pacientes, la mediana de tiempo a un recuento de linfocitos menor a 4.000 cel/mL fue de 22 días (rango 1 – 451).

Como se observa en la siguiente tabla, la TRG no varió en función de la edad, número de terapias previas, o en factores de alto riesgo asociados con pobres resultados. Cabe destacar, que la TRG fue del 71% en pacientes portadores de del17p.

Variable	No. of Patients	Complete Response Rate ^a percent of patients (95% CI)	Overall Response Rate
All patients	116	20 (13–28)	79 (71–86)
Dose-escalation cohort	56	30 (19–44)	77 (64–87)
Expansion cohort	60	10 (4–21)	82 (70–91)
Age			
≥70 yr	34	21 (9–38)	71 (53–85)
<70 yr	82	20 (12–30)	83 (73–90)
No. of previous therapies			
≥4	56	16 (8–28)	73 (60–84)
<4	60	23 (13–36)	85 (73–93)
Fludarabine resistance			
Yes	70	16 (8–26)	79 (67–88)
No	44	27 (15–43)	82 (67–92)
Bulky nodes of >5 cm			
Yes	67	8 (3–17)	78 (66–87)
No	48	38 (24–53)	83 (70–93)
Chromosome 17p deletion			
Yes	31	16 (6–34)	71 (52–86)
No	60	18 (10–30)	80 (68–89)
Chromosome 11q deletion			
Yes	28	11 (2–28)	82 (63–94)
No	62	21 (12–33)	76 (63–86)
IGHV status			
Unmutated	46	17 (8–31)	76 (61–87)
Mutated	17	29 (10–56)	94 (71–100)

	Total N=116	Dose- Escalation n=56	Expansion n=60	Dose Cohorts <400 mg n=22	Dose Cohorts =400 mg n=67	Dose Cohorts >400 mg n=27
Time on Venetoclax (months)						
All, median (range)	17 (<1–44)	21 (<1–44)	17 (0.5–26)	15 (<1–44)	17 (0.5–41)	25 (0.8–38)
Active, median (range)	22 (15–44)	38 (33–44)	19 (15–26)	43 (42–44)	20 (15–41)	35 (33–38)
Response Rates (%)						
ORR (95% CI)	79% (71, 86)	77% (64, 87)	82% (70, 91)	64% (41, 83)	82% (71, 90)	85% (66, 96)
CR/CRi Rate (95% CI)	20% (13, 28)	30% (19, 44)	10% (4, 21)	14% (3, 35)	12% (5, 22)	44% (26, 65)
PFS						
Median, months (95%)	22 (17, 29) ^a	25 (17, 30)	22 (17, -) ^b	16 (7, 22)	22 (17, -) ^b	28 (19, -)
15-month estimate, % (95% CI)	69% (59, 77)	73% (58, 83)	66% (51, 77)	58% (34, 77)	69% (55, 79)	77% (56, 89)
24-month estimate, % (95% CI)	49% (37, 60) ^a	52% (37, 66)	NE	23% (7, 44)	NE	68% (46, 83)
TTP						
Median, months (95%)	25 (19, 31) ^a	25 (17, -)	22 (17, -) ^b	16 (7, 22)	NR	29 (25, -)
15-month estimate, % (95% CI)	73% (63, 81)	77% (62, 86)	69% (54, 81)	58% (34, 77)	72% (58, 82)	87% (64, 96)
24-month estimate, % (95% CI)	53% (40, 64) ^a	55% (39, 68)	NE	23% (7, 44)	NE	77% (53, 90)
Duration of Response						
Median, months (95%)	25 (21, -) ^a	25 (19, -)	NE	14 (9, 25)	25 (21, -) ^b	29 (24, -)
15-month estimate, % (95% CI)	75% (64, 84)	75% (59, 86)	75% (57, 86)	48% (20, 71)	75% (58, 86)	91% (68, 98)
24-month estimate, % (95% CI)	54% (39, 67)	55% (38, 69)	NE	32% (10, 57)	NE	63% (37, 81)
Overall Survival						
15-month estimate, % (95% CI)	89% (82, 94)	91% (79, 96)	88% (77, 94)	90% (64, 97)	89% (79, 95)	89% (69, 96)
24-month estimate, % (95% CI)	84% (75, 90) ^a	85% (72, 92)	NE	74% (48, 88)	NE	89% (69, 96)

Tabla S6 del material suplementario.

a. La estimación no es fiable ya que hay muy pocos pacientes seguidos más allá de 21 meses

b. La estimación no es fiable ya que hay muy pocos pacientes seguidos más allá de 15 meses

NE: No estimado por un seguimiento inmaduro. NR: No alcanzado.

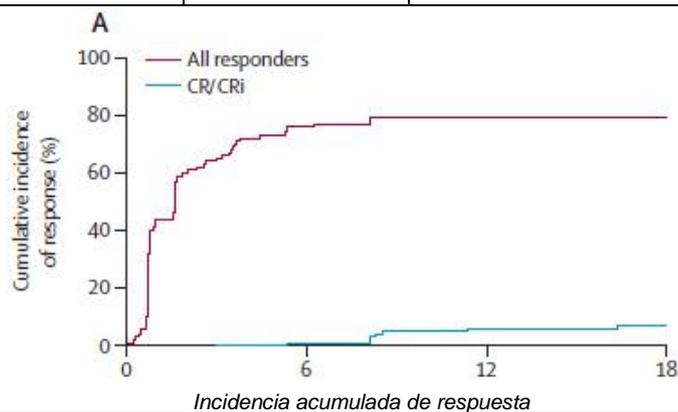
Tabla 8.

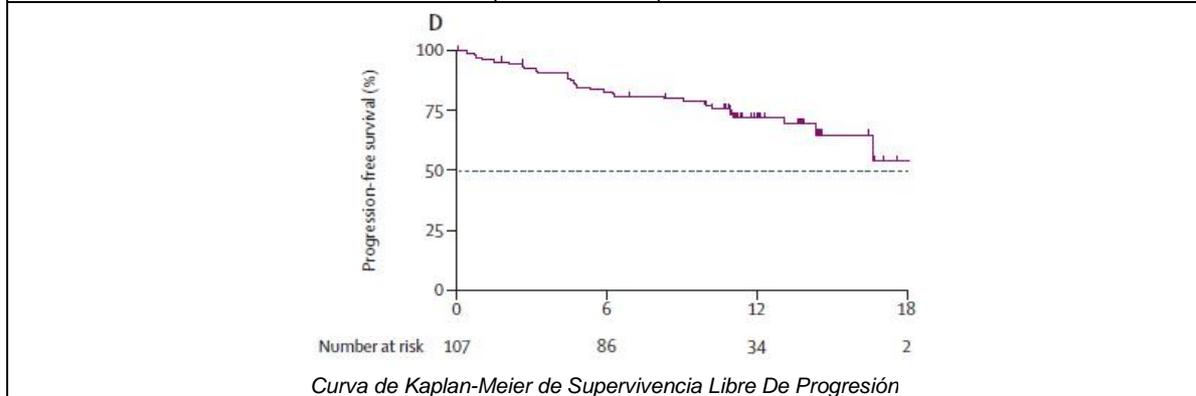
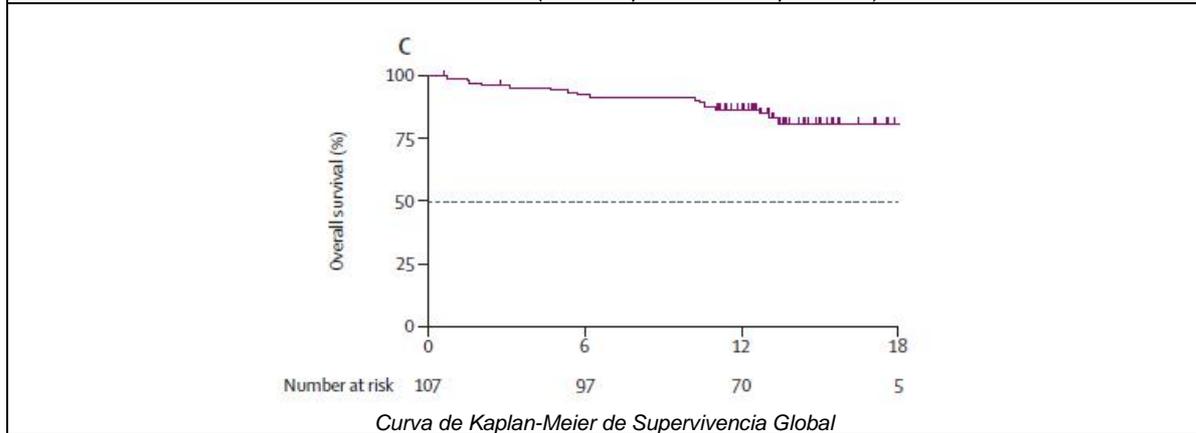
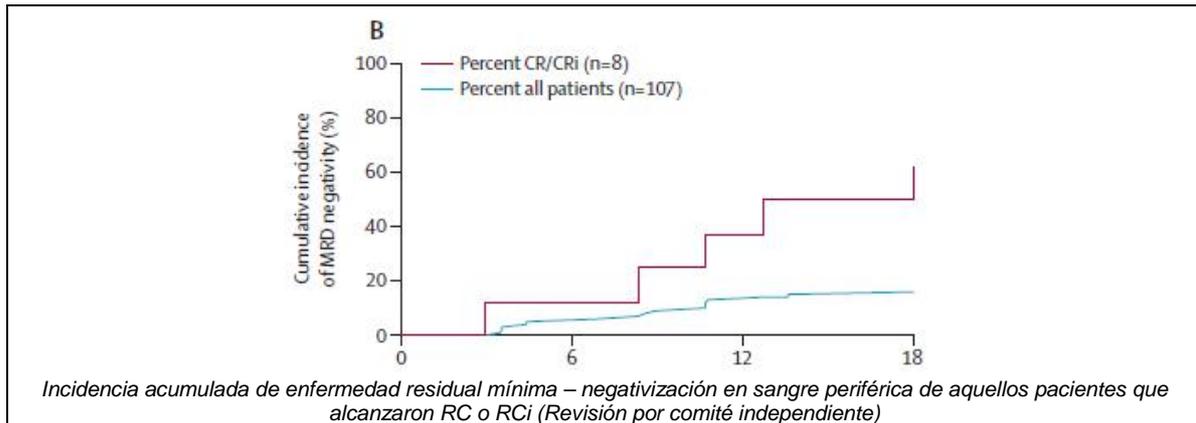
Referencia: *Stilgenbauer et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. 2016 Jun;17(6):768–78.(4) M13-982.(4)*

-Nº de pacientes: 107
 -Diseño: Fase II, multicéntrico, un solo brazo, abierto.
 -Criterios de inclusión: Pacientes adultos mayores de 18 años, con LLC en recaída o refractarios, portadores de la delección p17 en más del 7% de las células en sangre periférica, ECOG de 2 o menos, función medular adecuada (recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1.000 \text{ cel/mL}^3$; recuento plaquetario $\geq 40.000 \text{ cel/mL}^3$), Hb $\geq 8 \text{ g/dL}$; CICr $\geq 50 \text{ mL/min}$, función hepática normal y coagulación normal.
 -Criterios de exclusión: Trasplante alogénico o autólogo previo, transformación de Richter, infección activa, citopenias inmunes, otro tipo de cáncer.
 -Pérdidas: -
 -Tipo de análisis: ITTm tanto para seguridad como para eficacia.
 - Cálculo de tamaño muestral: Se calculó que eran necesarios aprox. 100 pacientes. Con 70 se obtenía una potencia del 90% (alfa bilateral del 5%) para rechazar la hipótesis nula del TRG del 40% en favor de la alternativa par una TRG del 60%.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Comité Independiente N=107	Evaluación por los investigadores N=107	Evaluación por los investigadores N=158 ¹
Resultado principal -TRG, % (IC 95%)	79 (70,5 – 86,6)	74	77 (69,9 – 83,5)
Resultados secundarios de interés			
- RC + RCi, %	8	16	18
- RP nodular, %	3	4	6
- RP, %	69	54	53
- Mediana de DR, meses (IC 95%)	NA	-	27,5 (26,5 – NA)
- Mediana de TPR, meses (IC 95%)	0,8 (0,7 – 1,7)	-	1,0 (0,5 – 4,4)
- Mediana hasta RC o RCi, meses (IC 95%)	8,2 (6,7 – 10,0)	-	-
- SSP a 12 meses, % (IC 95%)	72 (61,8 – 79,8)	-	77 (69,1 – 82,6)
- SSP a 24 meses, % (IC 95%)	-	-	52 (43 – 61)
- Mediana de SSP, meses (IC 95%)	NA	-	27,2 (21,9 – NA)





¹Tal y como se recoge en el EPAR, hubo una actualización a fecha de 10 de junio de 2016, en la que se habían incluido 51 pacientes en una cohorte de expansión de seguridad.
 TRG: Tasa de respuesta global. RC: Remisión completa. RCi: Remisión completa con recuperación medular incompleta.
 RP: Remisión parcial. DR: Duración de la respuesta. TPR: Tiempo hasta primera respuesta. SSP: Supervivencia Sin Progresión. NA: No Alcanzado.

Actualización 2018

Tras un mayor tiempo de seguimiento (mediana de 23 meses), se observa un incremento en las TRC, alcanzándose hasta un 20% con el mayor seguimiento. Se alcanza la mediana de SLP tras 27,2 meses y la mediana de SG tras 38,8 meses. Un 30% (48/158) de los pacientes alcanza Enfermedad Mínima Residual Negativa (EMR-)(15) en sangre periférica. Los resultados actualizados de Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS)(16,17), confirman su mejoría (de relevancia clínica y aparición temprana) mantenida en el tiempo (evaluada hasta la semana 96), siendo de especial relevancia la mejoría observada en la fatiga. El perfil de seguridad es consistente con el observado en el análisis previo.

Pacientes con LLC que han fallado al tratamiento con un inhibidor de receptor de linfocitos B

Para la siguiente indicación no se ha identificado ningún ensayo correspondiente. La indicación condicional proviene de la documentación proporcionada por el laboratorio reflejada en un abstract y recogida en el informe EPAR(18)

Tabla 9.
Referencia: Jones J, Choi MY, Mato AR, Furman RR, Davids MS, Heffner LT, et al. Venetoclax (VEN) Monotherapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Who Relapsed after or Were Refractory to Ibrutinib or Idelalisib. Blood. 2016 Dec 2;128(22):637–637.(5) M14-032.

-Nº de pacientes: 64
 -Diseño: Fase II, multicéntrico, no aleatorizado, abierto. Para evaluar la eficacia y seguridad de ABT-199 (Venetoclax) en pacientes con LLC en recaída o refractarios tras inhibidores de la vía del receptor de antígeno del linfocito B (iRALB). Tres brazos de tratamiento: A: Venetoclax tras ibrutinib; B: venetoclax tras idelalisib.
 -Criterios de inclusión: diagnóstico de LLC según criterios de la IWCLL NCI-WG modificados de 2008, enfermedad refractaria o en recaída con indicación de tratamiento, enfermedad refractaria o recurrente tras terapia con un iRALB, ECOG menor o igual a 2, función medular adecuada, y perfiles de coagulación, renales y hepáticos adecuados.
 -Criterios de exclusión: Trasplante alogénico en el año anterior, transformación de Richter confirmada por biopsia, citopenias inmunes, síndrome de malabsorción, VIH, hepatitis B crónica o C que requiera tratamiento, contraindicación o alergia a xantinas oxidasas o rasburicasa.
 -Pérdidas: -
 -Tipo de análisis: -
 - Cálculo de tamaño muestral: -

Resultados			
Variable evaluada en el estudio	Grupo A: fracaso ibrutinib N=43	Grupo B: fracaso idelalisib N=21	Total N=64
<i>Resultado principal</i>			
- TRG, % (IC 95%)	67 (51,5 – 80,9)	57 (34 78,2)	64 (51,1 – 75,7)
<i>Resultados secundarios de interés</i>			
- RC + RCi, %	7	14	9
- RP nodular, %	5	0	3
- RP, %	56	43	52
- Mediana de TPR, meses (IC 95%)	1,6 (1,6 – 11)	1,7 (1,6 – 8,1)	1,6 (1,6 – 11)
- SSP a 6 meses, % (IC 95%)	88 (73,3 – 94,9)	90 (66,2 – 97,5)	89 (78 – 94,5)
- SSP a 12 meses, % (IC 95%)	69 (50,9 – 81,8)	84 (57,2 – 94,6)	72 (56,6 – 82,4)
<i>TRG según estado del17/mutación TP53, % (IC 95%)</i>			
- Con del17 / mutTP53	N = 21 62 (38,4 – 81,9)	N = 2 100 (15,8 – 100)	
- Sin del17 / mutTP53	N = 22 73 (49,8 – 89,3)	N=19 53 (28,9 – 75,6)	
<i>TRG: Tasa de respuesta global. RC: Remisión completa. RCi: Remisión completa con recuperación medular incompleta. RP: Remisión parcial. TPR: Tiempo hasta primera respuesta. SSP: Supervivencia Sin Progresión.</i>			

De los pacientes, el 91 % (39/42) en el grupo A había recaído o fueron refractarios a ibrutinib y el 67 % (14/21) en el grupo B había recaído o era refractario a idelalisib. La mediana de edad fue de 67 años (intervalo: de 48 a 85 años), el 75 % eran varones y el 92 %, de raza blanca. La mediana del tiempo desde el diagnóstico fue de 8,7 años (intervalo: de 0,3 a 18,5 años; N = 48). Las alteraciones cromosómicas fueron delección 11q (30 %, 19/62), delección 17p (36 %, 23/61), mutaciones en TP53 (26 %, 16/61) y genes IgVH no mutados (86 %, 36/42). Al inicio del estudio, el 41 % de los pacientes tenían uno o más ganglios de tamaño ≥ 5 cm y el 37,5 %, un RAL ≥ 25 x 109/l. La mediana del número de tratamientos oncológicos previos fue de 4 (intervalo: de 1 a 12) en los pacientes tratados con ibrutinib y de 3 (intervalo: de 1 a 11) en los pacientes tratados con idelalisib. En total, el 69 % de los pacientes había recibido anteriormente un análogo nucleosídico, el 88 % rituximab, el 31 % otros anticuerpos monoclonales y el 86 % un alquilante (el 42 %

bendamustina). En el momento de la evaluación, la mediana de duración del tratamiento con Venclyxto era de 11,7 meses (intervalo: de 0,1 a 17,9 meses).

Tras la evaluación por un comité independiente, la TRG combinada fue de 67% (Grupo A: 70 %; Grupo B: 62 %). Un paciente (del grupo con fracaso a ibrutinib) logró una remisión completa con recuperación medular incompleta. La TRG para pacientes con delección 17p o mutación en TP53 fue de 71% (15/21) (IC 95 %: 47,8 – 88,7) en el Grupo A y de 50% (1/2) (IC 95%: 1,3 – 98,7) en el Grupo B. Para pacientes sin delección 17p o mutación en TP53, la TRG fue de 68% (15/22) (IC 95%: 45,1 – 86,1) en el Grupo A y de 63% (12/19) (IC 95%: 38,4 – 83,7) en el Grupo B.

La mediana de SSP y DR no se alcanzó con un seguimiento medio aproximado de 12 meses para el Grupo A y 9 meses para el Grupo B.

Actualización 2018

Se dispone de resultados actualizados publicados de la cohorte post-ibrutinib tratada con Venetoclax, que incluye una mayor duración de seguimiento (mediana 14 meses) y tamaño muestral (n=91). La TRG evaluada es consistente con el análisis anterior (68%), con un incremento en las respuestas completas (9%). Se alcanza la mediana de SLP tras 24,7 meses y la mediana de SG No Alcanzada (SG estimada a 12-meses 91%). Un 42% (24/57) de los pacientes alcanza EMR- en sangre periférica (26% de 91 pacientes por ITT)(19).

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

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

Las limitaciones más importantes de los ensayos mostrados son que se tratan de ensayos en fases iniciales, fase I y II, abiertos, no controlados frente a placebo u otro comparador activo. La aprobación condicional responde a los buenos resultados obtenidos, sobre todo en aquellos pacientes con características de alto riesgo como del(17p), mutación TP53 o que son refractarios o han recaído a un iRALB.

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

Las características de las poblaciones incluidas en los estudios reflejan aquellas de los pacientes con LLC en recaída o refractarios. Si se analizan las subpoblaciones no se observan diferencias insalvables de eficacia. El desarrollo de la del17p suele ocurrir en la enfermedad avanzada, por lo que el uso de venetoclax en situaciones precoces de la enfermedad parece limitado.

C. Relevancia clínica de los resultados

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

Al combinar los resultados de los dos primeros estudios atendiendo al grupo de 400 mg de venetoclax (n=164, 107 en Stilgenbauer et y 57 en Roberts et al) y aquellos con del17p (n=118, 106 en Stilgenbauer et al y 12 en Roberts et al) se obtiene lo siguiente:

	LLC refractarios/recaída N=134	LLC refractario/recaída con del17p N=118
TRG, n (%) [IC95%]	127 (77,4 [70,5 – 83,2])	93 (78,8 [70,6 – 85,2])
RC, n (%)	12 (7,3)	8 (6,8)
RPn, N (%)	112 (68,3)	82 (69,5)

Sin respuesta, N (%)	37 (22,6)	25 (21,2)
Extraído y adaptado de Clinical Review Lori A. Ehrlich NDA 208573 Venclexta® (Venetoclax)		

Si comparamos venetoclax con ibrutinib, la TRG para éste en el ensayo clínico que le dio la indicación para del17p es de 91%(2) con un 9% de respuestas completas según el comité de investigación. Los resultados preliminares de venetoclax hacen, por tanto, que se trate de un fármaco prometedor en la LLC en recaída o refractaria sin del17p tras un inhibidor de BCR y para pacientes portadores de del(17p) o mutaciones TP53.

C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

No se dispone de evidencia disponible. La falta de un comparador común (ni placebo) hace difícil realizar estimaciones.

C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

No se dispone de evidencia disponible. La falta de un comparador común (ni placebo) hace difícil realizar estimaciones.

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

La detección de anomalías citogenéticas, en particular la delección del cromosoma 17 del(17p) y del cromosoma 11 del(11q) y la pérdida o mutación de p53 mediante FISH puede tener consecuencias terapéuticas. Por lo que un análisis FISH es recomendado antes de iniciar el tratamiento.

Como se ha comentado con anterioridad la mutación del(17p) y p53 están asociadas a peor pronóstico por no responder a los tratamientos convencionales. La aprobación de la indicación de ibrutinib combinado con R-Bendamustina está realizada a partir de los resultados obtenidos en el ensayo clínico HELIOS, en el cual no se incluyeron pacientes con mutación del(17p). Por tanto, es de gran importancia conocer la presencia de esta mutación ya que no hay conocimiento de la eficacia del esquema estudiado en este tipo de pacientes.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

No se dispone de evidencia disponible hasta el momento.

5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

De momento no se dispone de CI publicadas ni ensayos disponibles para hacerlo, ya que los disponibles para venetoclax son de un solo brazo o brazos activos sin comparador.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

- NCCN Guidelines(1)

- Actualización de las guías nacionales de consenso del Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica para el tratamiento y seguimiento de la leucemia linfocítica crónica(12)
- ESMO LLC Guidelines(13)

Discutido en el apartado 3.2.b *Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias*

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

- A nivel nacional todavía no se dispone de informe de posicionamiento terapéutico.
- EMA: Venetoclax ha mostrado beneficios y capacidad para inducir la respuesta en pacientes no adecuados o refractarios a iRALB. Los efectos adversos más comunes son neutropenia, diarrea, náusea, anemia, infecciones del tracto respiratorio superior, cansancio, hiperfosfatemia, vómitos y estreñimiento.(18,20)
- FDA: Hay suficiente evidencia de la efectividad de venetoclax para el tratamiento de la LLC refractaria o en recaída con del(17p) para acelerar su aprobación(21).
- NICE: Venetoclax se recomienda según su autorización otorgada, adultos con LLC que portan del(17p) o mutación TP53 que hayan progresado o sean intolerantes a un iRALB o aquellos sin del(17p) ni mutación TP53 que hayan progresado tras inmunoterapia y un iRALB. Preocupa que los resultados provengan de ensayos de un solo brazo. El resultado del análisis de coste eficacia incremental es superior al aceptado(22).
- Alemania (G-BA): The Federal Joint Committee (G-BA) ha reconocido el beneficio adicional que aporta Venetoclax en la indicación autorizada.
- Escocia (SMC): El tratamiento con Venetoclax se asocia con una tasa de respuesta clínicamente significativa y representa un avance terapéutico. Aprobado para su uso en las indicaciones anteriores.(23)

5.4.3 Opiniones de expertos

Gentile M et al (2017): Los datos recientes muestran que venetoclax en monoterapia es altamente efectivo en LLC en recaída o refractarios, incluyendo aquellos con características de alto riesgo. Además parece adecuado a aquellos que progresan a un iRALB. Es un fármaco seguro, siendo la neutropenia el EA más común. El riesgo de SLT puede reducirse con una escalada de dosis, monitorización y profilaxis adecuada. Los ensayos que están en marcha aclararán la eficacia y seguridad de venetoclax en combinación con otros fármacos tanto en LLC sin tratamiento previo y aquellos refractarios o en recaída(24).

Huber et al (2017): Venetoclax ha sido aprobado en LLC en recaída o refractarios con del(17p) basado en su actividad impresionante, incluyendo remisión profunda y duradera y su tolerabilidad. Se añade al armamento para la LLC, junto a ibrutinib e idelalisib. Para mejorar sus resultados, una combinación de dichos agentes se está investigando actualmente(25).

King et al (2017): Venetoclax ha demostrado resultados prometedores en LLC en recaída o refractaria, con un perfil de EA aceptable. El rol que juega frente a BCL-2 puede darle un papel frente a otras poblaciones.

Gilad Itchaki and Jennifer R. Brown (2016): Venetoclax es un fármaco novedoso en su mecanismo de acción y consigue la remisión en la mayoría de pacientes, incluso en aquello de alto riesgo [...]. Aunque la administración continuada de Venetoclax consiguió una mayor SLP en un ensayo y es una convención aceptada actualmente, discontinuar el fármaco tras conseguir RC o RCi y enfermedad residual mínima, o tras una duración fija de la terapia, parece ser posible. Este hecho contrasta con ibrutinib, donde sigue existiendo la incertidumbre de un repunte de la enfermedad tras su discontinuación(26).

Experiencia en vida real

En la serie retrospectiva publicada con la experiencia acumulada en 9 hospitales Universitarios de EEUU, los pacientes con LLC R/R que son tratados con Venetoclax (n=26) tras fallo a un iRALB alcanzan una TRG del 74% (32% respuestas completas)(27).

En la serie retrospectiva presentada en el congreso americano de hematología (ASH 2017) con 204 pacientes con LLC tratados con Venetoclax en 20 hospitales de EEUU, se observa una TRG del 77% (28% respuestas completas), tras una mediana de seguimiento de 10 meses. Las medianas de SLP y SG no se habían alcanzado en el momento del análisis(28).

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

A fecha de noviembre 2017, se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed con los siguientes términos “venetoclax AND safety” para completar la búsqueda anteriormente descrita en el apartado de eficacia.

Se obtuvieron 31 resultados, de los cuales 6 fueron ensayos fase I y II y el resto artículos referentes a la farmacocinética del fármaco, artículos de opinión y artículos en otras indicaciones.

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

El perfil de seguridad de venetoclax se deriva principalmente de los ensayos clínicos fase I (M13-982) y fase II (M12-175 y M14-032) atendiendo a los criterios de la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 y del informe EPAR.

Ensayo fase I: M13-982

Los efectos adversos CTCAE de cualquier grado se observaron en 115 del total de 116 pacientes incluidos (99%). Los efectos más frecuentes fueron: diarrea (52%), infecciones del tracto respiratorio superior (48%), náuseas (47%), neutropenia (45%), fatiga disnea (40%), tos (30%), pirexia (26%), anemia (25%) y trombocitopenia (21%).

Los efectos adversos CTCAE grado 3-4 más frecuentes se observaron en un 83%. Los más frecuentes fueron: neutropenia (41%), anemia (12%), trombocitopenia (12%) e hiperglucemia (9%). Entre los eventos adversos más graves destacan la neutropenia febril, neumonía, infección del tracto superior, trombocitopenia inmune y síndrome de lisis tumoral (SLT).

El SLT es uno de los efectos tóxicos más importantes del fármaco consecuencia de su mecanismo de acción. En la cohorte inicial del estudio de escalado de dosis se observó en 10 de 56 pacientes (18%), de los cuales 7 tuvieron solo alteraciones en los parámetros analíticos de laboratorio y los otros 3 llegaron a presentar manifestaciones clínicas, algunas de ellas graves como fallo renal agudo en un paciente o muerte súbita en otro. En la cohorte de expansión del

estudio se emitió un protocolo para la prevención de este efecto, el cual se basó en un escalado gradual a la semana de la dosificación del fármaco (hasta un máximo de 400 mg diarios), la categorización del riesgo de SLT y medidas profilácticas como la hospitalización y administración de fluidos tanto de forma oral como intravenosa, administración de fármacos uricosúricos e incluso en algunos pacientes administración de rasburicasa.

Ensayo fase II: M12-175

Los efectos adversos CTCAE grado 3-4 más frecuentes fueron: neutropenia (40%), infección (20%), anemia (18%) y trombocitopenia (15%).

Tabla 10. Stiglenbauer S., Eichhorns B., Schetelig J. et al., Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. The Lancet Oncology Volume 17, No. 6, p768–778, June 2016(4)

La población de seguridad (n=107) incluyó a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de venetoclax desde el inicio del estudio hasta 30 días después de la última toma del fármaco. La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 12,1 meses (IC 10,1-14,2).

La seguridad clínica se evaluó utilizando los criterios comunes de toxicidad para efectos adversos del instituto nacional del cáncer V.4.0 (NCI-CTCAE) y la codificación del evento adverso según el diccionario MedDRA versión 17.1.

Resultados

Efectos adversos	Grado 1-2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
<i>Cualquier evento adverso relacionado</i>	22 (21%)	37 (35%)	32 (30%)	12 (11%)
<i>Alteraciones hematológicas</i>	8 (8%)	26 (24%)	31 (29%)	0
Anemia	10 (9%)	19 (18%)	0	0
Anemia hemolítica autoinmune	1 (1%)	4 (4%)	3 (3%)	0
Neutropenia febril	0	4 (4%)	1 (1%)	0
Púrpura trombocitopénica autoinmune	0	1 (1%)	4 (4%)	0
Leucopenia	0	4 (4%)	1 (1%)	0
Neutropenia	3 (3%)	18 (17%)	25 (23%)	0
Trombocitopenia	4 (4%)	4 (4%)	12 (11%)	0
<i>Alteraciones cardíacas</i>	7 (7%)	4 (4%)	0	1 (1%)
Fibrilación atrial	4 (4%)	2 (2%)	0	0
Fallo cardiopulmonar	0	0	0	1 (1%)
<i>Alteraciones gastrointestinales</i>	60 (56%)	7 (7%)	0	0
Estreñimiento	11 (10%)	0	0	0
Diarrea	31 (29%)	0	0	0
Nauseas	30 (28%)	1 (1%)	0	0
Vómitos	15 (14%)	1 (1%)	0	0
<i>Alteraciones generales</i>	54 (51%)	4 (4%)	1 (1%)	1 (1%)
Progresión de la enfermedad	0	0	0	1 (1%)
Fatiga	23 (22%)	0	0	0
Pirexia	20 (19%)	1 (1%)	0	0
<i>Alteraciones hepáticas</i>	2 (2%)	2 (2%)	0	1 (1%)
Función hepática alterada	0	0	0	1 (1%)
Hiperbilirrubinemia	0	2 (2%)	0	0
<i>Infecciones</i>	56 (52%)	14 (13%)	6 (6%)	1 (1%)
Del tracto inferior	4 (4%)	2 (2%)	0	0
Nasofaringitis	15 (14%)	0	0	0
Neumonía (<i>P. jirovecii</i>)	0	2 (2%)	0	0
Neumonía	4 (4%)	4 (4%)	1 (1%)	0
Schock séptico	0	0	0	1 (1%)
Del tracto superior	14 (13%)	0	2 (2%)	0
<i>Metabólicas</i>	36 (34%)	13 (12%)	2 (2%)	0
Hiperfosfatemia	16 (15%)	1 (1%)	0	0
Hipocalcemia	3 (3%)	2 (2%)	0	0
Hipokalemia	8 (8%)	3 (3%)	0	0
Hipofosfatemia	1 (1%)	2 (2%)	0	0
Síndrome de lisis tumoral	0	5 (5%)	0	0
<i>Neoplasias benignas, malignas y sin especificar</i>	5 (5%)	9 (8%)	3 (3%)	7 (7%)

Progresión de neoplasias malignas	1 (1%)	2 (2%)	1 (1%)	7 (7%)
Carcinoma escamoso de piel	2 (2%)	2 (2%)	0	0
Alteraciones del SNC	28 (26%)	3 (3%)	2 (2%)	1 (1%)
Dolor de cabeza	12 (11%)	0	0	0
Accidente cerebrovascular	0	0	0	1 (1%)

La neutropenia llevó a interrupción del tratamiento en 5 pacientes y a reducción de dosis en 4, pero en ningún caso se produjo la suspensión del tratamiento. Este evento adverso se manejó con la interrupción o reducción de la dosis del fármaco o con el uso de factores estimulantes de granulocitos y antibióticos. De los 21 pacientes con infección grado 3 o mayor, 7 tuvieron neutropenia grado 3-4.

Las infecciones graves más frecuentes fueron neumonía e infecciones respiratorias del tracto inferior y superior. Un paciente falleció por shock séptico. En 9 pacientes se interrumpió el tratamiento y en 2 se redujo la dosificación de venetoclax. No se emitió protocolo alguno para la profilaxis de las infecciones.

La reducción de dosis debido a efectos adversos se observó en 13 pacientes, debido principalmente a neutropenia, trombocitopenia y neutropenia febril.

El riesgo de SLT se redujo tras la revisión del régimen de dosificación (escalado de dosis semanal; ver posología) y con la modificación de la profilaxis y de las medidas de seguimiento. En cuanto al SLT, 5 pacientes tuvieron alteraciones en los parámetros de laboratorio durante el periodo de aumento de dosis. En ningún caso se discontinuó el tratamiento y se resolvió dicha alteración sin consecuencia clínica alguna.

Manejo del SLT:

En el riesgo de padecer SLT pueden influir múltiples factores, incluyendo la carga tumoral y las comorbilidades del paciente. Al inicio del tratamiento se deben realizar evaluaciones de la carga tumoral, las cuales incluyen la evaluación radiográfica y la determinación de los parámetros analíticos potasio, ácido úrico, fósforo, calcio y creatinina, en todos los pacientes y corregir las anomalías preexistentes antes del inicio del tratamiento con venetoclax. Se deben seguir las medidas profilácticas que figuran a continuación. A medida que aumente el riesgo general, se deben aplicar medidas más intensivas.

En cuanto a la hidratación los pacientes deben estar suficientemente hidratados durante la fase de ajuste de la dosis para reducir el riesgo de SLT. Se debe indicar la ingesta de una gran cantidad de agua a diario durante los 2 días previos a la fase de ajuste de dosis y durante esta. En concreto, deben beber de 1,5 a 2,0 L de agua al día, 2 días antes y en los días de administración de la dosis al inicio, así como en cada aumento posterior de la dosis. Se deben administrar líquidos por vía intravenosa a los pacientes que no pueden mantener un nivel adecuado de hidratación por vía oral.

Se deben administrar agentes antihiperuricémicos, entre 2 y 3 días antes de iniciar el tratamiento con venetoclax, a los pacientes que presenten una concentración alta de ácido úrico o a aquellos que presenten un riesgo de SLT.

Se deben examinar los parámetros analíticos anteriormente descritos en todos los pacientes antes de la dosis inicial para evaluar el funcionamiento renal y corregir las anomalías preexistentes. Se debe volver a realizar otro análisis antes de cada aumento de la dosis siguiente durante la fase de ajuste de dosis.

Después de la administración de dosis, en el caso de los pacientes que presenten un riesgo de SLT, se debe realizar un análisis bioquímico de la sangre entre las 6 y 8 horas después de la primera dosis de venetoclax y a las 24 horas. Los desequilibrios electrolíticos se deben corregir de inmediato. La siguiente dosis de venetoclax no se debe administrar hasta que se hayan valorado los resultados del análisis bioquímico de la sangre al cabo de 24 horas. Se debe realizar el mismo examen del análisis bioquímico de la sangre con el inicio de la dosis de 50 mg y en siguientes incrementos de dosis, en el caso de pacientes que continúan en riesgo de SLT.

Según el criterio del médico, es posible que algunos pacientes, especialmente los que presenten un mayor riesgo de SLT, tengan que ser hospitalizados el día de la primera dosis de venetoclax para realizar una profilaxis y un seguimiento más intensivos durante las primeras 24 horas. Se debe tener en cuenta la opción de la hospitalización en los aumentos de las dosis posteriores, en función de la reevaluación del riesgo.

Modificaciones de la dosis en caso de síndrome de lisis tumoral: si un paciente presenta alteraciones en el análisis bioquímico de la sangre que sean indicativas de SLT, se debe suspender la dosis de venetoclax del día siguiente. Si se resuelve en un plazo de 24 a 48 horas desde la última dosis, el tratamiento con venetoclax se puede reanudar a la misma dosis. En casos de SLT clínico o alteraciones en los análisis bioquímicos de la sangre que tardan más de 48 horas en resolverse, el tratamiento se debe reanudar a una dosis menor (ver Tabla 11).

Tabla 11. Modificación de la dosis en caso de SLT y otras toxicidades

Dosis en el momento de la interrupción (mg)	Reinicio de la dosis (mg*)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
*Se debe continuar con la dosis modificada durante 1 semana antes de aumentarla	

A continuación, en la tabla 12 se resumen las medidas llevadas a cabo en el ensayo clínico para evitar la aparición de SLT, según la carga tumoral del paciente.

Tabla 12. Resumen de las recomendaciones para la profilaxis del SLT según la carga tumoral del paciente.

CARGA TUMORAL		PROFILAXIS		MONITORIZACIÓN ANALÍTICA ³
		HIDRATACIÓN ¹	ANTIHIPERURICÉMICOS	FRECUENCIA
BAJA	Todos los NL <5 cm y RAL <25 x10 ⁹ /L	Oral (1,5-2 Litros)	Alopurinol ²	De forma ambulatoria: <ul style="list-style-type: none"> • Hora 0, 6 y 24 horas (dosis 20 mg y 50 mg) • Hora 0 en cada siguiente dosis de

				escalada.
MEDIA	Algún NL entre 5-10 cm o RAL $\geq 25 \times 10^9/L$	Oral (1,5-2 Litros) y considerar fluidoterapia	Alopurinol	De forma ambulatoria: <ul style="list-style-type: none"> • Hora 0, 6 y 24 horas (dosis 20 mg y 50 mg) • Hora 0 en cada siguiente dosis de escalada. • Considerar hospitalización en pacientes con Cl Cr < 80 ml/min en las dosis 20 mg y 50 mg.
ALTA	Un NL ≥ 10 cm o RAL $\geq 25 \times 10^9/L$ AND y NL ≥ 5 cm	Oral (1,5-2 Litros) y fluidoterapia (150-200 mL/h según tolerancia)	Alopurinol; considerar rasburicasa si niveles basales de ácido úrico elevados.	Hospitalización en las dosis 20 mg y 50 mg. <ul style="list-style-type: none"> • Hora 0, 4, 8, 12 y 24 horas De forma ambulatoria en las siguientes dosis de escalada: <ul style="list-style-type: none"> • Hora 0, 6 y 24 horas
NL=Nódulo linfático; RAL=Recuento absoluto de linfocitos 1 Si el paciente no tolera vía oral administrar fluidoterapia. 2 Comenzar alopurinol o un inhibidor de la xantina oxidasa 2 o 3 días antes de iniciar tratamiento. 3 Determinación de los parámetros analíticos potasio, ácido úrico, fósforo, calcio y creatinina.				

En los pacientes con una suspensión de la administración de más de 1 semana durante las primeras 5 semanas de ajuste de la dosis o de más de 2 semanas durante la administración de la dosis diaria de 400 mg, se debe volver a evaluar el riesgo de SLT para determinar si es necesario reiniciar a una dosis menor.

Modificaciones de la dosis en caso de otros efectos tóxicos

Se debe suspender el tratamiento con venetoclax en caso de efectos tóxicos no hematológicos de grado 3 o 4, neutropenia de grado 3 o 4 con infección o fiebre, o efectos tóxicos hematológicos de grado 4, excepto linfocitopenia. Una vez que el efecto tóxico se haya resuelto hasta el grado 1 o hasta el valor inicial (recuperación), se puede reiniciar el tratamiento con venetoclax a la misma dosis. Si el efecto tóxico vuelve a aparecer, y en caso de cualquier aparición posterior, se deben seguir las guías de reducción de la dosis de la Tabla 1 cuando se reanude el tratamiento con venetoclax tras la resolución. Se puede hacer una reducción mayor de la dosis, a criterio del médico. Se debe estudiar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con venetoclax en pacientes que necesiten reducciones de la dosis a menos de 100 mg durante más de 2 semanas.

En el EPAR se realiza un análisis de la seguridad con todos los pacientes que llevaron la dosis de 400 mg en los 3 estudios con venetoclax en monoterapia (M13-982, M12-175 y M14-032) con una N= 240 pacientes. La incidencia de eventos grado 3-4 fue de un 72,9%. Un 32,9% condujo a la interrupción del tratamiento, un 9,6% a la reducción de dosis.

Los eventos adversos grado 3-4 que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes de este análisis fueron neutropenia (36.3%), anemia (17.5%), infecciones (17.5%) trombocitopenia (13.3%), neutropenia febril (5.4%), y neumonía (5.0%).

Los eventos adversos de cualquier grado relacionados con venetoclax que ocurrieron en $\geq 10\%$ fueron neutropenia (31.3%), náuseas (23.3%), diarrea (18.8%), fatiga (12.9%), hiperfosfatemia (11.3%), trombocitopenia (10.4%) y anemia (10.4%).

En general, los eventos adversos tuvieron una mayor incidencia en el periodo de inicio de la terapia.

El EPAR concluye que, aunque todavía se requieren más datos acerca de la seguridad y durante un periodo más extenso de seguimiento, el perfil de seguridad de venetoclax parece ser clínicamente manejable.

6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

No procede.

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

Únicamente se encontró una carta en la revista *The Lancet Oncology* al estudio de Stephan Stilgenbauer et al. en la cual se sugiere un mecanismo protector del hueso en los pacientes con LLC, ya que se ha visto en modelos de animal que la inhibición del BCL2 tiene una regulación positiva sobre la diferenciación de los osteoblastos y una mejora de la salud ósea.

Zaman F., Kogner P., Sävendahl L. (2016, Agosto) Venetoclax in cancer therapy and potential effects on bone. Lancet Oncol, Vol. 17, No. 8, e319–e320.

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

Pediatría

No se ha establecido la seguridad y eficacia en esta población.

Embarazo y lactancia

Se debe evitar el uso de venetoclax en mujeres embarazadas debido a la toxicidad embrionaria del fármaco y avisar del riesgo a las mujeres en edad fértil para el uso de medidas contraceptivas durante el tratamiento y al menos 30 días después de haber finalizado el tratamiento. También se debe evitar el uso de venetoclax durante la lactancia.

Clasificado como categoría C por la Agencia Australiana de Salud.

Hombres

Se debe avisar a los pacientes de la posibilidad de infertilidad con el uso de venetoclax.

Ancianos

No se observaron diferencias significativas en materia de seguridad y eficacia entre la población adulta y joven.

Insuficiencia renal

Los pacientes con un aclaramiento renal (CICr) <80 ml/min tienen un mayor riesgo de padecer SLT. Estos pacientes pueden requerir una profilaxis y una monitorización más intensivas para reducir el riesgo de SLT al iniciar el tratamiento con venetoclax.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CICr \geq 30 ml / min) en función de los resultados del análisis farmacocinético. No se ha determinado la dosis recomendada para pacientes con insuficiencia renal grave (CICr <30 ml / min) o pacientes en diálisis.

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada basándose en los resultados del análisis farmacocinético de la población estudiada. Aunque se observó una tendencia al aumento de los eventos adversos en pacientes con insuficiencia hepática moderada; por ello se debe supervisar a estos pacientes de manera más estrecha para detectar signos de toxicidad durante la fase de iniciación y de aumento de dosis. No se ha determinado la dosis recomendada para pacientes con insuficiencia hepática grave.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, el uso concomitante de venetoclax con inhibidores potentes del CYP3a durante el inicio y fase de escalado del fármaco (ver interacciones) y también el uso concomitante con preparados que contengan hierba de San Juan.

Interacciones

El uso concomitante de venetoclax con inhibidores potentes del CYP3A aumenta la exposición a venetoclax (C_{max} y AUC) y puede verse aumentado el riesgo de padecer SLT durante el inicio y fase de escalado.

Para los pacientes que completen la fase de escalado de dosis, se puede dar la administración conjunta con inhibidores potentes del CYP3A siempre que la dosis de venetoclax se reduzca al menos un 75%.

Se debe evitar el uso de venetoclax con inhibidores moderados del CYP3A e inhibidores de la glicoproteína p (P-gp) y considerar el uso de otras alternativas. Si no existe alternativa y deben usarse inhibidores moderados del CYP3A o inhibidores P-gp, la dosis de venetoclax debe reducirse al menos en un 50% y se debe monitorizar estrechamente al paciente.

Tabla 13. Resumen del manejo de las interacciones con inhibidores del CYP3A y con inhibidores P-gp.

Inhibidores	Inicio y fase de escalado de dosis	Dosificación diaria (tras fase de escalado)
Inhibidores potentes del CYP3A	Contraindicación	Evitar su uso o reducción de venetoclax en un 75%
Inhibidores moderados del CYP3A	Evitar su uso o reducción de venetoclax en un 50%	
Inhibidores P-gp		

La administración concomitante de inductores del CYP3A4 puede reducir la exposición a venetoclax y, por tanto, dar lugar a un riesgo de falta de eficacia. Se debe evitar el uso concomitante con un inductor potente o moderado del CYP3A4.

No se recomienda la administración concomitante de secuestradores de ácidos biliares con venetoclax ya que puede reducir la absorción de mismo. Si se precisa administrar un secuestrador de ácidos biliares, se debe seguir la ficha técnica del secuestrador para reducir el riesgo de interacción, y se debe administrar venetoclax al menos 4-6 horas después del secuestrador.

Venetoclax es un inhibidor in vitro de la gp-P, la BCRP y del OATP1B1. Se debe evitar la administración concomitante de sustratos de la gp-P, la BCRP con un índice terapéutico estrecho (p. ej., digoxina, dabigatrán, everolimus, sirolimus) con venetoclax

Si es necesario utilizar un sustrato de la gp-P o la BCRP con un índice terapéutico estrecho, se debe administrar con precaución. En el caso de utilizar un sustrato de la gp-P o la BCRP administrado de forma oral susceptible de inhibición en el tracto gastrointestinal (p. ej., dabigatrán etexilato), se debe separar su administración de la de venetoclax lo máximo posible para minimizar una posible interacción. Se recomienda monitorizar la toxicidad asociada con estatinas cuando se utilice una estatina (un sustrato de OATP1B1) de forma concomitante con venetoclax.

Inmunización

No se han estudiado la seguridad y eficacia de la inmunización con vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento con venetoclax ni después de este. No se deben administrar vacunas vivas durante el tratamiento ni después de este, hasta la recuperación de los linfocitos B.

Monitorización de efectos adversos:

Se deberá estrechar la vigilancia durante las 5 primeras semanas de tratamiento (fase de ajuste de dosis) debido al mayor riesgo de padecer efectos adversos. Ver apartado 6.1.b para el manejo del SLT y otras toxicidades.

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Costes. Coste incremental

Actualmente a fecha de noviembre de 2017, venetoclax no dispone de precio en España. A pesar de ello, tomaremos los datos publicados en el documento *Venetoclax for treating chronic lymphocytic leukaemia Technology appraisal guidance* del NICE con fecha noviembre de 2017, el cual estima un coste de £4,789.47 (5.616,08€) (1GBP=1,165€ a fecha 31/03/2017), sin impuestos incluidos, por una caja de 112 comprimidos de venetoclax 100 mg (tratamiento completo para 28 días, dosis de 400 mg). El precio final calculado con el 4% de IVA sería de 5840,72€.

La duración del tratamiento se calculó a partir de los datos de SLP en el global de pacientes, salvo en aquellos esquemas de tratamiento con un máximo de ciclos cuyo total de días de tratamiento era inferior a la SLP (FCR y R-Bendamustina).

Para Venetoclax, solo tenemos datos del ensayo fase I y se estimó la SLP en 22 meses. En el ensayo HELIOS y el ensayo RESONATE no se dispone del dato de mediana de SLP de los pacientes tratados con Ibrutinib, pero actualmente disponemos de los resultados del estudio de

extensión del ensayo RESONATE. Con un tiempo medio de seguimiento de 19 meses la tasa de SLP fue estadísticamente significativa en los pacientes tratados con Ibrutinib frente a ofatumumab (SLP: 76% vs. 8%, $p < 0,001$), pero en este estudio tampoco se llegó a poder medir la mediana de SLP con Ibrutinib (SLP: HR: 0,106 (IC95%: 0,075-0,151). El 74% (n 144) de los pacientes en el grupo de Ibrutinib continuaban en tratamiento al finalizar el seguimiento. Con estos resultados podemos estimar que al menos la SLP será de 19 meses para Ibrutinib en monoterapia.

En el caso de Ibrutinib con R-Bendamustina, dado que en el ensayo clínico HELIOS la SLP a los 18 meses fue del 79% (IC95%:73-83) en el brazo experimental frente al 24% (IC95%:18-31) en el control, se estima como mínimo una mediana de SLP igual a la del ensayo RESONATE. Para Idelalisib más rituximab, el cálculo de la duración del tratamiento se estimó a partir de los resultados de SLP del estudio de extensión, con una mediana de SLP de 19,4 meses.

Se toma por tanto de referencia, una SLP de 19,4 meses para los esquemas de tratamiento con Ibrutinib-R-Bendamustina, Ibrutinib en monoterapia, Idelalisib-Rituximab y Venetoclax.

Tabla 10: Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s						
Medicamento						
	Ibrutinib + Bendamustina + Rituximab Imbruvica® + Truxima® + Levact®	Ibrutinib Imbruvica®	Idelalisib + Rituximab Zydelig® + Truxima®	R-Bendamustina Truxima® + Levact®	FCR Beneflur® + Genoxal® + Truxima®	Venetoclax Venclyxto®
Precio unitario (PVL+IVA)	-Ibrutinib 140mg: 76,72€/cáps -Levact® vial 100mg: 284,76€/vial -Truxima® vial 500mg: 950,09€	-Ibrutinib 140mg: 76,72€/cáps	-Idelalisib 150 mg: 72,8€/comp -Truxima® vial 500mg: 950,09€	-Levact® vial 100mg: 284,76€/vial -Truxima® vial 500mg: 950,09€	Beneflur® vial 50mg: 51,76€/vial Genoxal® 1g: 10,81€ -Truxima® vial 500mg: 950,09€	-Venetoclax 100mg envase 112 unidades: 5840,72€ Precio neto unitario: 52,15 €/comp. (0,52 €/mg)
Posología	Ibrutinib 420 mg/día Ciclo 1: Bendamustina 70mg/m ² días 2 y 3 + Rituximab 375mg/m ² D1 cada 28 días Ciclos 2-6: Bendamustina 70mg/m ² días 1 y 2 + Rituximab 500mg/m ² D1 cada 28 días	420mg/día	Rituximab: 375mg/m ² semana 0, seguido por 500mg/m ² semanas 2, 4, 6, 8, 12, 16 y 20 Idelalisib: 150 mg/12 h	Ciclo 1: Bendamustina 70mg/m ² días 2 y 3 + Rituximab 375 mg/m ² D1 cada 28 días Ciclos 2-6: Bendamustina 70mg/m ² días 1 y 2 + Rituximab 500 mg/m ² D1 cada 28 días	Ciclo 1: Fludarabina 25mg/m ² + Ciclofosfamida 250mg/m ² Días2-4 + Rituximab 375mg/m ² D1 cada 4 semanas Ciclos 2-6: Fludarabina 25mg/m ² + Ciclofosfamida 250mg/m ² Días1-3 + Rituximab 500mg/m ² D1 Cada 4 semanas	1ª sem: 20 mg / 24h 2ª sem: 50 mg / 24 h 3ª sem: 100 mg / 24 h 4ª sem: 200 mg / 24 h 5ª sem en adelante: 400 mg / 24 h
Coste día	252,63€	230,16€	168€	79,48€	62,02€	208€

Coste tratamiento completo	Ibrutinib 420 mg/día: 133.953,12€ Ciclo 1: Bendamustina 70mg/m ² = 677,73€ Rituximab 375mg/m ² =1.211,36€ Total= 1.889,09€ Ciclos 2-6: Bendamustina 70mg/m ² =677,73€ Rituximab 500mg/m ² =1.615,15 € Total= 2.292,88€ x 5 ciclos = 11.464,4€ TOTAL: 147.032,67€	TOTAL: 133.953,12 €	TOTAL: 97.256,61€	Ciclo 1: Bendamustina 70mg/m ² = 677,73€ Rituximab 375mg/m ² =1.211,36€ Total= 1.889,09€ Ciclos 2-6: Bendamustina 70mg/m ² =677,73€ Rituximab 500mg/m ² =1.615,15 € Total= 2.292,88€ x 5 ciclos = 11.464,4€ TOTAL: 13.353,49€ (6 ciclos)	Ciclo 1: Fludarabina 25mg/m ² = 132€ Ciclofosfamida 250mg/m ² = 13,78 € Rituximab 375mg/m ² =1.211,36€ Total: 1.357,14€ Ciclos 2-6: Fludarabina 25mg/m ² = 132€ Ciclofosfamida 250mg/m ² = 13,78€ Rituximab 500mg/m ² = 1.615,15€ Total= 1.760,93€ x 5 ciclos = 8.804,65€ TOTAL = 10.419,8€ (6 ciclos)	Ciclo 1 (4 primeras semanas): 1.346,8€ Coste 5ª sem en adelante por 28 días: 5840,72€ TOTAL: 107.469,24€
Costes directos asociados	2.171€	---	1.336€	2.171€	3.173€	---
Coste global	149.203,67€	133.953,12 €	98.592,61€	15.524,49€	13.592,8€	107.469,24€
*Costes directos asociados: Se han considerado los costes asociados a la administración de medicamentos iv en hospital de día oncológico. El coste del hospital de día por visita (167 €) se obtuvo a partir de los precios publicados por varias Comunidades Autónomas (15) ** El cálculo de las dosis se realizó considerando una superficie corporal de 1,7m ² o un peso de 70kg, teniendo en cuenta el número de viales utilizados para cada día de tratamiento, con aprovechamiento de estos.						

Un problema importante al comparar los costes es la estimación de la duración del tratamiento a partir de la SLP. Como los valores de SLP están obtenidos de estudios, pacientes y situaciones clínicas distintas, comparar el coste de tratamiento en relación con la SLP puede suponer errores importantes, ya que se está incluyendo en el cálculo comparativo una comparación indirecta no ajustada. No hay forma de mejorar la comparación al carecer de la posibilidad de realizar comparaciones indirectas ajustadas, por tanto, estos resultados habrá que considerarlos con mucha precaución, y tener también presente el coste por unidad de tiempo.

Según los datos del ensayo fase II M14-032 (N=64), un 72% de los pacientes tratados con venetoclax tras un inhibidor de la vía del receptor de antígeno del linfocito B alcanzaron una SLP a los 12 meses. Por lo tanto, el coste anual con venetoclax para un paciente sería de 65.594,72€ y el coste total para que el 72% (N=46) de los pacientes estuvieran un año sin progresión ascendería a 3.017.357,12€.

Actualmente, a fecha de noviembre de 2017, el NICE ha establecido para el fármaco en evaluación un acuerdo de acceso controlado (Managed access agreement) en el cual por un lado se establecen los datos a recoger durante el periodo de acceso al fármaco para resolver la incertidumbre de su eficacia clínica y por otro se establece un acuerdo que determina cómo y cuánto el NHS pagará por el tratamiento durante el manejo del periodo de acceso. Los términos financieros del acuerdo son confidenciales.

Por ello, realizaremos un análisis de sensibilidad considerando los descuentos por RD (Imbruvica: 4%, Truxima: 15%, Zydelig: 7,5%, Genoxal: 7,5%) y posibles reducciones de precio estimadas en un 25%.

Tabla 11: Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s						
Medicamento						
	Ibrutinib + Bendamustina + Rituximab Imbruvica® + Truxima® + Levact®	Ibrutinib Imbruvica®	Idelalisib + Rituximab Zydelig® + Truxima®	R-Bendamustina Truxima® + Levact®	FCR Beneflur® + Genoxal® + Truxima®	Venetoclax Venclyxto®
Precio unitario (PVL+IVA)	-Ibrutinib 140mg: 55,24€/cáps -Levact® vial 100mg: 213,57€/vial -Truxima® vial 500mg: 818,48€	-Ibrutinib 140mg: 55,24€/cáps	-Idelalisib 150 mg: 50,51€/comp -Truxima® vial 500mg: 818,48€	-Levact® vial 100mg: 213,57€/vial -Truxima® vial 500mg: 818,48€	Beneflur® vial 50mg: 38,82€/vial Genoxal® 1g: 7,5€ Truxima® vial 500mg: 818,48€	-Venetoclax 100mg envase 112 unidades: 4380,54€ Precio neto unitario: 39,11 €/comp. (0,39 €/mg)
Posología	Ibrutinib 420 mg/día Ciclo 1: Bendamustina 70mg/m ² días 2 y 3 + Rituximab 375mg/m ² D1 cada 28 días Ciclos 2-6: Bendamustina 70mg/m ² días 1 y 2 + Rituximab 500mg/m ² D1 cada 28 días	420mg/día	Rituximab: 375mg/m ² semana 0, seguido por 500mg/m ² semanas 2, 4, 6, 8, 12, 16 y 20 Idelalisib: 150 mg/12 h	Ciclo 1: Bendamustina 70mg/m ² días 2 y 3 + Rituximab 375 mg/m ² D1 cada 28 días Ciclos 2-6: Bendamustina 70mg/m ² días 1 y 2 + Rituximab 500 mg/m ² D1 cada 28 días	Ciclo 1: Fludarabina 25mg/m ² + Ciclofosfamida 250mg/m ² Días2-4 + Rituximab 375mg/m ² D1 cada 4 semanas Ciclos 2-6: Fludarabina 25mg/m ² + Ciclofosfamida 250mg/m ² Días1-3 + Rituximab 500mg/m ² D1 Cada 4 semanas	1ª sem: 20 mg / 24h 2ª sem: 50 mg / 24 h 3ª sem: 100 mg / 24 h 4ª sem: 200 mg / 24 h 5ª sem en adelante: 400 mg / 24 h
Coste día	186,45€	165,72€	121€	79,57€	64€	156€
Coste tratamiento completo	Ibrutinib 420 mg/día: 96.449,04€ Ciclo 1: Bendamustina 70mg/m ² = 677,73€ Rituximab 375mg/m ² =1.043,56€ Total= 1.721,3€ Ciclos 2-6: Bendamustina 70mg/m ² =677,73€ Rituximab 500mg/m ² =1391,42€ Total= 2.069,15€ x 5 ciclos = 10.345,73€ TOTAL: 108.516,07€	TOTAL: 96.449,04€	TOTAL: 69.577€	Ciclo 1: Bendamustina 70mg/m ² = 677,73€ Rituximab 375mg/m ² =1.043,56€ Total= 1.721,3€ Ciclos 2-6: Bendamustina 70mg/m ² =677,73€ Rituximab 500mg/m ² =1391,42€ Total= 2.069,15€ x 5 ciclos = 10.345,73€ TOTAL: 12.067,03€	Ciclo 1: Fludarabina 25mg/m ² = 132€ Ciclofosfamida 250mg/m ² = 9,56 € Rituximab 375mg/m ² =1.043,56€ Total: 1.185,12€ Ciclos 2-6: Fludarabina 25mg/m ² = 132€ Ciclofosfamida 250mg/m ² = 9,56 € Rituximab 500mg/m ² = 1.391,42€ Total= 1.532,98€ x 5 ciclos = 7.664,9€ TOTAL = 8.850,02€ (6 ciclos)	Ciclo 1 (4 primeras semanas): 1.010,1€ Coste 5ª sem. en adelante por 28 días: 4380,54€ TOTAL: 81.612,03€
Costes directos asociados	2.171€	---	1.336€	2.171€	3.173€	---
Coste global	110.687,07€	96.449€	70.913€	14.238,03€	10.750€	81.612,03€
Coste incremental (diferencial)	29.075,04€	14.836,97€	-10.699,03€	-67.374€	70.862,0€	REFERENCIA

7.2 Evaluaciones económicas publicadas

7.2.a Búsqueda de evaluaciones económicas publicadas

En fecha 15/11/2017 se realizó una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: Medline-Pub Med, *Centre for Reviews and Dissemination* de la Universidad de York (incluye las bases de datos DARE, *NHS Economic Evaluation Database NHS* y *Health Technology Assessment International*), *The Center for Health Outcomes and Pharmacoeconomic Research* (the HOPE Center). Se aplicaron los siguientes filtros para localizar evaluaciones económicas: venetoclax AND cost-utility AND cost-effectiveness; sin resultado alguno.

7.2.b Extracción de datos de las evaluaciones económicas publicadas

No procede.

7.3 Evaluación económica de elaboración propia

Dado que no existe ningún estudio comparativo con el fármaco objeto de evaluación y no se pueda hacer una comparación indirecta ajustada, no se puede realizar una evaluación económica completa (ni estudio de minimización de costes, ni coste-efectividad, ni coste-utilidad).

7.4. Estimación del impacto presupuestario y de los beneficios esperados en salud

7.4.1. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud a nivel autonómico/estatal

Según el Instituto Nacional de Estadística, en el primer semestre de 2017 la población total española se cifra en 46.528.966 habitantes y en Andalucía en 8.370.368 de habitantes.

Los datos de Incidencia de Leucemia (6, 5/100.000hab/año) en España se obtuvieron de la base de datos de GLOBOCAN 2012 (16) y se estimó que la tercera parte de las leucemias son LLC.

Para el cálculo del impacto presupuestario se tendrá en cuenta que aproximadamente un 25% de los pacientes tratados con un BCRi fallarán tras un año de tratamiento y podrían ser candidatos a recibir Venetoclax. Por lo tanto, si consideramos el coste total anual de 65.594,72€ por paciente tratado con venetoclax, a nivel nacional se estimaría que durante un año serán tratados un total de 251 pacientes con venetoclax con un coste anual adicional de 16.464.274,72€ y en Andalucía un total de 45 pacientes con un coste anual adicional de 2.951.762,4 €.

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

8.1 Descripción de la conveniencia

Venteoclax es un fármaco de administración oral y de una única toma diaria. El inicio de la terapia debe ser de forma escalonada hasta alcanzar la dosis diaria de 400 mg para evitar el riesgo de

sufrir el SLT, aparte se deben adoptar otras medidas para disminuir el riesgo de aparición de dicho síndrome.

8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

La administración por vía oral evita ingresar al paciente en hospital de día de onco-hematología, con la consiguiente reducción de costes que supone tanto la administración intravenosa como la estancia del paciente en hospital de día, así como el aumento en la calidad de vida del paciente. No obstante, según el criterio del médico, es posible que algunos pacientes, especialmente los que presenten un mayor riesgo de SLT, tengan que ser hospitalizados el día de la primera dosis de venetoclax para realizar una profilaxis y un seguimiento más intensivos durante las primeras 24 horas. Se debe tener en cuenta la opción de la hospitalización en los aumentos de dosis posteriores, en función de la reevaluación del riesgo.

Otro factor a tener en cuenta es que se evitan medidas invasivas que en ocasiones provocan complicaciones como extravasaciones o infecciones. Sin embargo, se deben administrar líquidos por vía intravenosa según esté indicado, en función del riesgo general de SLT o a los pacientes que no pueden mantener un nivel adecuado de hidratación por vía oral.

En sentido contrario, la administración oral favorece la falta de adherencia al tratamiento. Al tomar el paciente el fármaco en su domicilio es más difícil el control de la toma de medicación que en hospital de día donde el paciente tiene que ser citado para la administración de su tratamiento. La posible falta de adherencia con la administración oral hace que los resultados de los ensayos clínicos no puedan ser extrapolados a la población en general con total certeza.

9. AREA DE CONCLUSIONES.

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

A) Aspectos clínico-terapéuticos

En el ensayo de Stilgenbauer et al(4), se evaluó la eficacia de Venetoclax en una muestra de 107 pacientes (61 pacientes \geq 65 años, 46 pacientes $<$ 65 años), con LLC en recaída o refractarios con del(17p). Tras una mediana de seguimiento de 12,1 meses, Venetoclax resultó en una TRG del 79,4% evaluado por un comité independiente. Venetoclax obtuvo mayor TRG ($>$ 70%) en todos los subgrupos de pacientes de alto riesgo (p.e., refractarios a fludarabina, del(17p), mutación TP53). Las tasas de SLP y SG a los 12 meses fueron del 72% y el 86,7% respectivamente.

Además, Venetoclax demostró actividad en pacientes que han fallado o son intolerantes a ibrutinib o idelalisib. En un estudio fase II de 64 pacientes(5) con LLC en recaída o refractarios tras ibrutinib (Brazo A; n=43; 39 de ellos refractarios a ibrutinib) o idelalisib (Brazo B; n=21; 14 de ellos refractarios a idelalisib), venetoclax demostró una TRG del 70% en el brazo A y del 48% en el brazo B. En el grupo de pacientes refractarios a ibrutinib o idelalisib, la TRG fue del 67% (26 de los 39 pacientes del brazo A) y del 57% (8 de los 14 pacientes del brazo B) respectivamente. La tasa de SLP y SG estimada los 12 meses fue del 72% y del 90% respectivamente. La mediana de SLP y de SG no se alcanzó en el primer análisis.

Tras un mayor tiempo de seguimiento (mediana de 23 meses), se observa un incremento en las TRC, alcanzándose hasta un 20% con el mayor seguimiento. Se alcanza la mediana de SLP tras 27,2 meses y la mediana de SG tras 38,8 meses. Un 30% (48/158) de los pacientes alcanza Enfermedad Mínima Residual Negativa (EMR-)(15) en sangre periférica. Los resultados

actualizados de Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS)(16,17), confirman su mejoría (de relevancia clínica y aparición temprana) mantenida en el tiempo (evaluada hasta la semana 96), siendo de especial relevancia la mejoría observada en la fatiga. El perfil de seguridad es consistente con el observado en el análisis previo.

Como vemos, venetoclax muestra una actividad considerable a priori en pacientes refractarios o en recaída con características de alto riesgo. Esto supone un avance en el tratamiento de la enfermedad, ya que por otro lado el mecanismo de acción de venetoclax (inhibidor de la proteína antiapoptótica BCL-2) es novedoso, lo que permite cambiar de mecanismo en caso de fallo de otros tratamientos.

Según recoge la Actualización de las guías nacionales de consenso del Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica para el tratamiento y seguimiento de la leucemia linfocítica crónica(12), venetoclax tiene un lugar en terapéutica en pacientes refractarios a ibrutinib o idelalisib + rituximab en pacientes sin comorbilidades, independientemente del estado mutacional.

Las recomendaciones más frecuentes para pacientes con comorbilidades son rituximab-clorambucilo y BR. Otras opciones, como ibrutinib o idelalisib + rituximab, deben considerarse en pacientes con presencia de del(17p) mutación TP53. Recientemente, la *European Society for Medical Oncology* ha recomendado repetir el tratamiento de primera línea en aquellos pacientes que hayan presentado recaída o progresión al menos 24-36 meses después de la inmunoterapia, independientemente de su comorbilidad y sin la presencia de del(17p)/mutTP53 (nivel de evidencia iii). No obstante, el panel español ha establecido que bajo esta situación la recomendación debería incluir el cambio a una segunda línea de tratamiento, como ibrutinib, rituximab-idelalisib y antagonistas de Bcl-2 (nivel de evidencia iii). Además, cuando los pacientes no responden o progresan con un inhibidor del BCR puede cambiarse, si es posible, a otros inhibidores de BCR alternativos (ibrutinib a rituximab-idelalisib o viceversa) o a venetoclax. (nivel de evidencia iia, recomendación grado2 B)

Venetoclax ha demostrado eficacia en la LLC en pacientes en recaída o refractarios, tanto con del(17p) y/o mutación TP53, o que no hayan respondido a iRAlB como ibrutinib o idelalisib. No obstante, los ensayos son ensayos en fases precoces (I y II), lo que hace que su generalización sea limitada.

Al ser un fármaco vía oral, esto ofrece ventajas de cara a su dispensación y administración. No obstante, hay que tener un especial cuidado frente al riesgo de SLT, con prevención y seguimiento adecuados y reforzar la adherencia al tratamiento.

B) Coste, Coste eficacia incremental e Impacto presupuestario

Actualmente a fecha de noviembre de 2017, venetoclax no dispone de precio en España. Se desconocen datos comparativos de eficacia, los años de vida ajustados por calidad (AVAC) para el fármaco y si el fármaco presenta un valor añadido, equivalente o inferior a la terapia de referencia. Por lo tanto resulta imposible realizar una evaluación económica completa, calcular el coste eficacia incremental (CEI) y establecer si su CEI respecto a un umbral de ratio coste efectividad incremental por AVAC ganado de referencia es inferior o no.

A pesar de ello, realizaremos un cálculo simple a partir de los datos publicados en el documento *Venetoclax for treating chronic lymphocytic leukaemia Technology appraisal guidance* del NICE con fecha noviembre de 2017, el cual estima un coste de £4,789.47 (5.616,08€) (1GBP=1,165€ a fecha 31/03/2017), sin impuestos incluidos, por una caja de 112 comprimidos de venetoclax 100

mg (tratamiento completo para 28 días, dosis de 400 mg). El precio final calculado con el 4% de IVA sería de 5840,72€. Según los datos del ensayo fase II M14-032 (N=64), un 72% de los pacientes tratados con venetoclax tras un inhibidor de la vía del receptor de antígeno del linfocito B alcanzaron una SLP a los 12 meses. Por lo tanto, el coste anual con venetoclax para un paciente sería de 65.594,72€ y el coste total para que el 72% (N=46) de los pacientes estuvieran un año sin progresión ascendería a 3.017.357,12€. Si tomamos como referencia una SLP de 19,4 meses, el coste del tratamiento completo con venetoclax ascendería a 107.469,24€ por paciente.

9.2 Decisión

-La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como:

D-2. SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas y con el compromiso de reevaluación del mismo tras el periodo que la CFyT estime oportuno.

Esta decisión está condicionada a las conclusiones del IPT cuando éste sea publicado, así como a las condiciones de financiación que obtenga el medicamento en España.

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

Tratamiento en monoterapia de la LLC en presencia de delección 17p o mutación del gen TP53 en pacientes adultos que no son adecuados o han fallado al tratamiento con un inhibidor de la vía del receptor de antígenos del linfocito B.

También, en monoterapia, está indicado para el tratamiento de la LLC en ausencia de delección 17p o mutación del gen TP53 en pacientes adultos que han agotado otras opciones, incluyendo tratamiento con inmuno-quimioterapia y BCRi (inhibidor de la vía del receptor de antígenos del linfocito B).

Compromiso de reevaluación cuando se disponga de evidencia más robusta, del IPT y de decisión de financiación.

9.4 Plan de seguimiento

Identificar sistemas de definición del uso restringido a través de sistemas de prescripción, validación y dispensación.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Lymphoma. Version 2.2018 - October 23, 2017. [Internet]. [cited 2017 Nov 13]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf
2. Byrd JC, Hillmen P, O'Brien SM, Barrientos JC, Reddy NM, Coutre S, et al. Long-term efficacy and safety with ibrutinib (ibr) in previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL): Up to four years follow-up of the RESONATE study. *J Clin Oncol*. 2017 May 20;35(15_suppl):7510–7510.
3. O'Brien S, Jones JA, Coutre SE, Mato AR, Hillmen P, Tam C, et al. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*. 2016 Oct;17(10):1409–18.
4. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):768–78.
5. Jones J, Choi MY, Mato AR, Furman RR, Davids MS, Heffner LT, et al. Venetoclax (VEN) Monotherapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Who Relapsed after or Were Refractory to Ibrutinib or Idelalisib. *Blood*. 2016 Dec 2;128(22):637–637.
6. Fischer K, Cramer P, Busch R, Stilgenbauer S, Bahlo J, Schweighofer CD, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 Sep 10;29(26):3559–66.
7. Zelenetz AD, Brown JR, Delgado J, Eradat H, Ghia P, Jacob A, et al. Updated Analysis of Overall Survival in Randomized Phase III Study of Idelalisib in Combination with Bendamustine and Rituximab in Patients with Relapsed/Refractory CLL. *Blood*. 2016 Dec 2;128(22):231–231.
8. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2016 Feb;17(2):200–11.
9. Chanan-Khan A, Miller KC, Musial L, Lawrence D, Padmanabhan S, Takeshita K, et al. Clinical efficacy of lenalidomide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 Dec 1;24(34):5343–9.
10. Ferrajoli A, Lee B-N, Schlette EJ, O'Brien SM, Gao H, Wen S, et al. Lenalidomide induces complete and partial remissions in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008 Jun 1;111(11):5291–7.
11. Keating MJ, Flinn I, Jain V, Binet J-L, Hillmen P, Byrd J, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood*. 2002 May 15;99(10):3554–61.
12. García-Marco JA, Delgado J, Hernández-Rivas JA, Ramírez Payer Á, Loscertales Pueyo J, Jarque I, et al. Actualización de las guías nacionales de consenso del Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica para el tratamiento y seguimiento de la leucemia linfocítica crónica. *Med Clínica*. 2017 Apr;148(8):381.e1-381.e9.
13. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v78-84.
14. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, Kahl BS, Puvvada SD, Gerecitano JF, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016 Jan 28;374(4):311–22.

15. Inc MG. VENETOCLAX IN RELAPSED/REFRACTORY CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA... by Prof. Dr. Stephan Stilgenbauer [Internet]. [cited 2018 Jan 7]. Available from: <https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2017/22nd/182058/stephan.stilgenbauer.venetoclax.in.relapsed.r>
16. Inc MG. IMPACT OF VENETOCLAX ON THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH... by Dr. William Wierda [Internet]. [cited 2018 Jan 7]. Available from: <https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2017/22nd/181242/william.wierda.impact.of.venetoclax.on.the.quality.of.life.of.patients.with.html?f=m3e1181115537>
17. Inc MG. INTERIM QUALITY OF LIFE RESULTS WITH VENETOCLAX (ABT-199/GDC-0199)... by Ling-I Hsu [Internet]. [cited 2018 Jan 7]. Available from: <https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2016/21st/133413/ling-i.hsu.interim.quality.of.life.results.with.venetoclax.28abt-199.gdc-019929.html?f=m2e968>
18. EPAR Venclyxto [Internet]. [cited 2017 Jan 31]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004106/WC500218804.pdf
19. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, Davids MS, Choi M, Cheson BD, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Jan;19(1):65–75.
20. Summary of opinion (initial authorisation) - Venclyxto [Internet]. [cited 2017 Nov 14]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004106/WC500214176.pdf
21. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) - FDA. Medical Review - Venetoclax. [Internet]. [cited 2017 Nov 14]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208573Orig1s000MedR.pdf
22. Venetoclax for treating chronic lymphocytic leukaemia | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [cited 2017 Nov 14]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta487>
23. Scottish Medicines Consortium venetoclax (Venclyxto) [Internet]. [cited 2018 Jan 8]. Available from: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1249_17_venetoclax_Venclyxto/venetoclax_Venclyxto
24. Gentile M, Petrungaro A, Uccello G, Vigna E, Recchia AG, Caruso N, et al. Venetoclax for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Investig Drugs.* 2017 Nov;26(11):1307–16.
25. Huber H, Edenhofer S, Estenfelder S, Stilgenbauer S. Profile of venetoclax and its potential in the context of treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *OncoTargets Ther.* 2017 Feb 7;10:645–56.
26. Itchaki G, Brown JR. The potential of venetoclax (ABT-199) in chronic lymphocytic leukemia. *Ther Adv Hematol.* 2016 Oct;7(5):270–87.
27. Mato AR, Hill BT, Lamanna N, Barr PM, Ujjani CS, Brander DM, et al. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2017 01;28(5):1050–6.
28. Disease and Patient Characteristics, Patterns of Care, Toxicities, and Outcomes of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients Treated with Venetoclax: A Multicenter Study of 204 Patients [Internet]. [cited 2018 Jan 7]. Available from: <https://ash.confex.com/ash/2017/webprogram/Paper103497.html>

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:** Miguel Vázquez Real
- **Institución en la que trabaja:** U.G.C Farmacia. Hospital Universitario Virgen Macarena.
- **Institución que le vincula al informe.** Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA).

Participación en el informe de evaluación como:

- 1-Autor/a X Co-autor
- 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 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 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: Febrero 2018

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:** Juan Carlos García de Paredes Esteban
- **Institución en la que trabaja:** U.G.C Farmacia. Hospital Universitario Puerto Real, Cádiz
- **Institución que le vincula al informe.** Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de HospitalesGHEMA

Participación en el informe de evaluación como:

- 1-Autor/a X Co-autor
- 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 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 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 **Noviembre 2017**

FIRMA

