

# Isatuximab para mieloma múltiple

Revisión evidencia de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) para el Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos No Registrados (RAEM)

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Ultrarrápido N°2

Fecha de realización: 25 de Noviembre de 2021

Fecha de última actualización: 25 de Noviembre de 2021



Ministerio de Salud  
Argentina

## CONCLUSIONES

No se hallaron ensayos clínicos aleatorizados que comparen el tratamiento con isatuximab frente a las múltiples alternativas terapéuticas que poseen los adultos con mieloma múltiple recidivante o refractario. Un estudio de Fase III muestra que la administración del fármaco, en combinación con pomalidomida y dexametasona, en adultos con mieloma múltiple recidivante o refractario que hayan recibido al menos dos tratamientos previos alcanzan una sobrevida libre de progresión de cinco meses frente a la combinación de pomalidomida y dexametasona a los doce meses de seguimiento. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas para la sobrevida libre de progresión en los adultos con alto riesgo citogenético y en los que no son refractarios a lenalidomida y/o inhibidores del proteasoma. Para el seguimiento mencionado todavía no se observarían diferencias para la sobrevida global y se observaron más eventos adversos serios con el agregado isatuximab.

Un estudio de Fase III en curso muestra que el tratamiento consistente en isatuximab, carfilzomib y dexametasona para adultos con mieloma múltiple recidivante o refractario, y que recibieron de uno a tres tratamientos previos, poseen una tasa de respuesta general al tratamiento similar a la combinación de carfilzomib y dexametasona. Mientras que los datos sobre la sobrevida libre de progresión y global están inmaduros al momento de la publicación.

Las agencias regulatorias de Estados Unidos y Europa han autorizado su comercialización en la indicación evaluada. El tratamiento consistente en isatuximab es de alto costo para Argentina. Las guías de práctica clínica y recomendaciones de Argentina y Europa relevadas, mencionan al tratamiento consistente en isatuximab en la indicación evaluada, junto a otras múltiples opciones de tratamiento.

# GRUPO DE TRABAJO

**Autor:** Donato Manuel

**Contacto:** [conetec.msal@gmail.com](mailto:conetec.msal@gmail.com)

**Conflictos de interés:** No se presentaron.

El presente trabajo es un desarrollo ultrarrápido de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) en el Ministerio de Salud de la Nación, creada por Resolución N°623/2018, con el objetivo de colaborar con la evaluación del Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) y la toma de decisiones para las autorizaciones de importación que otorga el Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos No Registrados (RAEM) en la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), según lo dispuesto por el artículo 11° de la Disposición 4616/2019.

El INAME y el RAEM pertenecientes a la ANMAT de Argentina tienen como objetivo evaluar y autorizar las solicitudes de importación de medicamentos y de derivados de la planta de cannabis para pacientes individuales no autorizados aún para su comercialización, o autorizados y no disponibles en Argentina (Disposición 4616/2019 y Resolución 654/2021).

La CONETEC realiza evaluaciones y emite recomendaciones a la autoridad sanitaria sobre la incorporación, forma de uso, financiamiento y políticas de cobertura de las tecnologías sanitarias desde una perspectiva global del sistema de salud argentino. A diferencia de otros informes y recomendaciones de esta comisión, los informes ultrarrápidos no pasar por un proceso público colaborativo.

# INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple se caracteriza típicamente por la proliferación neoplásica de células plasmáticas que producen una inmunoglobulina monoclonal. Las células plasmáticas proliferan en la médula ósea y pueden provocar una destrucción esquelética extensa con lesiones osteolíticas, osteopenia y/o fracturas patológicas.<sup>1</sup> Según el Observatorio Global del Cáncer (GLOBOCAN, del inglés *Global Cancer Observatory*) de la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer, se estima que para Argentina el mieloma múltiple tiene una incidencia anual de 1.102 casos (1,7 casos cada 100.000 habitantes) y una mortalidad anual de 780 de casos (1,2 casos por 100.000 habitantes). La incidencia aumenta progresivamente con la edad alcanzando un pico entre los 65 y 74 años, siendo rara su presentación antes de los 40 años.<sup>2,3</sup>

Las presentaciones clínicas que pueden llevar a un diagnóstico son el dolor óseo con lesiones líticas descubiertas en radiografías esqueléticas de rutina u otras modalidades de diagnóstico por imágenes, un aumento de la concentración de proteína sérica total y/o la presencia de una proteína monoclonal en la orina o el suero, signos o síntomas sistémicos sugestivos de malignidad (como anemia inexplicable hipercalcemia, etc.), insuficiencia renal aguda con un análisis de orina suave o, en raras ocasiones, síndrome nefrótico debido a amiloidosis concurrente de cadenas ligeras de inmunoglobulinas.<sup>1,2</sup>

Su manejo depende de la estratificación del riesgo, que determina su pronóstico y el impacto de los tratamientos elegidos. Dentro de las opciones terapéuticas de primera línea, los pacientes sintomáticos con indicación de trasplante de médula ósea se tratan con cuatro a seis ciclos de quimioterapia (bortezomib o lenalidomida más dexametasona) antes de la recolección de células hematopoyéticas. La mayoría de los pacientes con mieloma múltiple tendrán una respuesta inicial al tratamiento con regímenes de combinación modernos. Sin embargo, la terapia convencional no es curativa y la mayoría de estos pacientes finalmente progresará. El mieloma múltiple recidivante o refractario es, por lo tanto, una entidad frecuente y generalmente se identifica mediante el monitoreo de rutina con estudios de laboratorio. Existen varias opciones de tratamiento para pacientes con enfermedad recidivante o refractaria y no se ha establecido un orden preferido para el uso de estos agentes. La mayoría de los pacientes experimentan una recaída en serie y serán tratados con la mayoría de los agentes disponibles en algún momento durante el curso de la enfermedad. La elección de la terapia en cada episodio de recaída se basa en las terapias ya utilizadas, la respuesta a estos tratamientos, las comorbilidades, la estratificación del riesgo y la localización de la enfermedad (ej. enfermedad extramedular). Se considera que los pacientes que recaen antes de los 12 meses de finalizada la terapia de primera línea o recaen durante la terapia (es decir, enfermedad refractaria) tienen enfermedad de alto riesgo incluso si la evaluación realizada al diagnóstico la clasificó como riesgo estándar. Asimismo, los pacientes previamente diagnosticados con enfermedad de alto riesgo que recaen más de dos años después de la terapia inicial pueden considerarse que tienen una enfermedad de riesgo estándar en el momento de la recaída en ausencia de nuevas anomalías citogenéticas de alto riesgo adicionales. Los pacientes con enfermedad de alto riesgo en el momento de la recaída son menos propensos a responder a las terapias convencionales y probablemente requerirán un tratamiento más intensivo, que puede incluir terapia de mantenimiento prolongada o terapia

combinada multiagente. Las principales terapias utilizadas solas o, generalmente, en combinación de tres fármacos son los anticuerpos monoclonales (daratumumab y elotuzumab), los inhibidores del proteasoma (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), fármacos inmunomoduladores (lenalidomida, pomalidomida, talidomida), alquilantes, antraciclinas y corticosteroides.<sup>1,2,4</sup>

## TECNOLOGÍA

El isatuximab-irfc es un anticuerpo monoclonal derivado de IgG1 que se une a CD38 expresado en la superficie de células tumorales y hematopoyéticas, incluidas las células de mieloma múltiple.<sup>5</sup> Induce la apoptosis de las células tumorales y la activación de los mecanismos efectores inmunitarios, incluida la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos y la citotoxicidad dependiente del complemento. Inhibe la actividad ADP-ribosil ciclasa de CD38. También puede activar las células asesinas naturales en ausencia de células tumorales diana positiva para CD38 y suprime las células reguladoras T CD38 positivas.

Se administra en combinación con otros tratamientos a una dosis de 10mg/kg por vía intravenosa una vez a la semana en los días 1, 8, 15 y 22 (ciclo 1), mientras que a partir del ciclo 2 y hasta la progresión o toxicidad inaceptable, la administración se realiza cada dos semanas en los días 1 y 15. Antes de la infusión de isatuximab-irfc se debe administrar una premedicación para reducir el riesgo y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión. La misma consiste en dexametasona por vía oral o intravenosa, acetaminofén por vía oral (o equivalente), antagonistas H2, y difenhidramina por vía oral o intravenosa.<sup>5</sup>

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*) en 2020 (actualizado en 2021) han autorizado la comercialización del isatuximab-irfc en combinación con pomalidomida y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos dos terapias previas, incluyendo lenalidomida y un inhibidor del proteasoma; como en combinación con carfilzomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiples recidivante o refractario que han recibido de una a tres líneas de terapia previas.<sup>6,7</sup>

## OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar rápidamente los parámetros de eficacia, seguridad, costos y recomendaciones disponibles acerca del empleo de isatuximab para el tratamiento del mieloma múltiple.

## MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos tales como PUBMED, LILACS, BRISA, COCHRANE, SCIELO, EMBASE, TRIPDATABASE como así también en sociedades científicas, agencias reguladoras, financiadores de salud y agencias de evaluación de tecnologías sanitarias. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados, evaluación de tecnología sanitaria y guías de práctica clínica de alta calidad metodológica.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I. La fecha de búsqueda de información fue hasta el 25 de noviembre de 2021. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (isatuximab [Supplementary Concept] OR SAR650984[tiab] OR SAR6 50984[tiab] OR Sarclisa[tiab] OR isatuximab-irfc[tiab])

## EVIDENCIA CLÍNICA

No se hallaron estudios que comparen de forma directa o indirecta el tratamiento con isatuximab frente a otras alternativas terapéuticas en la indicación evaluada.

Attal y cols. publicaron en 2019 un ECA de fase III multicéntrico y abierto con el objetivo de evaluar el tratamiento consistente en isatuximab para adultos con mieloma múltiple recidivante o refractario, que hayan recibido al menos dos tratamientos previos (incluido lenalidomida y un inhibidor del proteasoma).<sup>8</sup> Se incluyeron un total de 307 pacientes, donde se aleatorizaron 154 a isatuximab 10 mg/kg, pomalidomida 4 mg y dexametasona 40 mg (20 mg para pacientes  $\geq 75$  años) y 153 a pomalidomida 4 mg más dexametasona 40 mg. De los pacientes incluidos en el grupo de isatuximab, el 54% habían cursado un trasplante autólogo de células madre, tenían una media de tiempo desde el diagnóstico de 4,46 años (2,6 a 7,2 años), un riesgo citogenético alto para el 16% y riesgo estándar para el 67% y una mediana de tratamientos previos de 3 (IC 95%: 2 a 4). La media de sobrevida global (SG) no fue alcanzada para ambos grupos en el seguimiento mencionado, donde no hubo diferencias entre isatuximab que alcanzó un 72% de SG y su comparador que fue del 63% (HR 0,69; IC 95%: 0,46 a 1,02;  $p=0,0631$ ). La sobrevida libre de progresión (SLP) obtenida para isatuximab fue de 11,5 meses (IC 95%: 8,9 a 13,9 meses) frente a 6,5 meses (IC 95%: 4,5 a 8,3 meses) en el comparador (HR 0,60; IC 95%: 0,44 a 0,81;  $p=0,001$ ) a una mediana de seguimiento de 11,6 meses (Rango Intercuartílico [RIC]: 10,1 a 13,9). El análisis de subgrupo para la SLP demostró que los pacientes con alto riesgo citogenético (HR 0,66; IC 95%: 0,33 a 1,28), los que no son refractarios a lenalidomida (HR 0,18; HR IC 0,02 a 1,49) o a los inhibidores del proteasoma (HR 0,67; IC 95%: 0,35 a 1,28) o ambos tratamientos (HR 0,60, IC 95%: 0,33 a 1,11), no obtuvieron

una reducción estadísticamente significativas. Los eventos adversos serios más frecuentemente reportados fueron la neumonía (15 vs 13%), fatiga y disnea (4 vs 0% para ambos). Se notificaron muertes debido a eventos adversos relacionados con el tratamiento en un paciente (<1%) en el grupo de isatuximab-pomalidomida-dexametasona por sepsis y dos (1%) en el grupo de pomalidomida-dexametasona por neumonía e infección del tracto urinario.

Moreau y cols. publicaron en 2021 un ECA en curso de fase III multicéntrico y abierto con el objetivo de evaluar el tratamiento consistente en isatuximab y carfilzomib para adultos con mieloma múltiple recidivante o refractario, que hayan recibido de uno a tres tratamientos previos (incluidos inmunomoduladores y un inhibidor del proteasoma).<sup>9</sup> Se incluyeron un total de 302 pacientes, donde se aleatorizaron 180 a isatuximab 10 mg/kg, carfilzomib 20 mg/m<sup>2</sup> y luego 56 mg/m<sup>2</sup>, y bajas dosis de dexametasona frente a 120 pacientes con carfilzomib y dexametasona. Según los datos preliminares, la combinación de isatuximab-carfilzomib-dexametasona todavía no alcanzó la media de SG y SLP (19 meses, HR 0,53, IC 95%: 0,32 a 0,89) y obtuvo una tasa de respuesta general al tratamiento similar (87 frente a 83%) frente a carfilzomib-dexametasona. Se reportaron 59% de eventos adversos graves, siendo la neumonía (25%) y las infecciones del tracto respiratorio superior (9%) las más frecuentes. Las reacciones adversas fatales ocurrieron en el 3%, incluidas neumonía e insuficiencia cardíaca, mientras que las reacciones adversas que provocaron interrupciones del tratamiento fueron del 33% y del 8% para la interrupción del mismo.

## COSTOS

Según la dosis mencionada para un adulto de 80 kg y un precio de venta para isatuximab de USD 650 para el vial de 100 mg (100 mg/5 ml) y USD 3.250 para el vial de 500mg (500 mg/25 ml), se realizó una estimación del costo mensual del tratamiento, sin añadir los costos de su premedicación y de las combinaciones con pomalidomida, carfilzomib o dexametasona.<sup>10</sup> Según lo especificado se estima que el costo mensual de tratamiento con isatuximab es de USD 20.800 (ARS 2.184.000 noviembre 2021) para el primer mes/ciclo, mientras que para los meses subsiguientes es de USD 10.400 (ARS 1.092.000 noviembre 2021).<sup>11</sup>

## RECOMENDACIONES

Las guías de tratamiento publicadas en 2021 por la Sociedad Argentina de Hematología, recomiendan al tratamiento con isatuximab en combinación con pomalidomida o carfilzomib de elección, junto a la combinación de daratumumab, carfilzomib, dexametasona y a la combinación de pomalidomida, bortezomib y dexametasona, para adultos con mieloma múltiple en primera recaída y refractarios a lenalidomida.<sup>2</sup> También la menciona como segunda línea de tratamiento en combinación con carfilzomib y dexametasona para adultos en primera recaída y no refractarios a lenalidomida. Finalmente, también la menciona en combinación con pomalidomida y dexametasona en adultos en segunda recaída. La guía de la

Sociedad Europea para la Oncología Clínica (ESMO, su sigla del inglés *European Society for Medical Oncology*) menciona el tratamiento con isatuximab, junto a múltiples opciones, en las mismas indicación que la guía Argentina.<sup>12</sup>

## REFERENCIAS

1. Laubach JP, Rajkumar SV, Connor RF, et al. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis. UpToDate. Published 2021. Accessed November 25, 2021. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
2. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de Diagnóstico y Tratamiento. Edición 2021. Accessed May 25, 2022. <http://www.sah.org.ar/docs/guias/2021/Guia-2021-Libro.pdf>
3. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Published 2021. Accessed November 25, 2021. [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=countries&population=900&populations=32&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=55&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=1&include\\_nmsc\\_other=1&type\\_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Afalse%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type\\_sort=0&type\\_nb\\_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=32&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=55&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Afalse%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D)
4. Rajkumar SV, Kyle RA, Connor RF, et al. Multiple myeloma: Regimens used for relapsed or refractory disease. UpToDate. Published 2021. Accessed November 25, 2021. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
5. IBM Micromedex solutions. Isatuximab. Published 2021. Accessed November 25, 2021. [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com)
6. US Food and Drugs Administration. Isatuximab-irfc. Published 2020. Accessed November 25, 2021. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
7. European Medicine Agency. Isatuximab-irfc. Published 2020. Accessed November 25, 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sarclisa>
8. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2019;394(10214):2096-2107. doi:10.1016/S0140-6736(19)32556-5
9. Moreau P, Dimopoulos MA, Yong K, et al. Isatuximab plus carfilzomib/dexamethasone versus carfilzomib/dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: IKEMA Phase III study design. *Future Oncol*. 2020;16(2):4347-4358. doi:10.2217/fon-2019-0431
10. The American Journal of Managed Care. FDA Approves Isatuximab-irfc for Treatment of Relapsed Refractory Multiple Myeloma. Published 2021. Accessed November 25, 2021. <https://www.ajmc.com/view/fda-approves-isatuximabirfc-for-treatment-of-relapsed-refractory-multiple-myeloma>
11. Banco Nación. Cambio de divisas. Published 2021. Accessed November 20, 2021. <https://www.bna.com.ar/Personas>
12. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical

Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2021;32(3):309-322.  
doi:10.1016/j.annonc.2020.11.014

*primero  
la gente*



[argentina.gob.ar/salud](https://argentina.gob.ar/salud)