

Informe de Posición de la SEHH

Daratumumab en combinación con lenalidomida y dexametasona en el tratamiento del mieloma múltiple de nuevo diagnóstico

Introducción

El mieloma múltiple (MM) representa el 1% de todos los tumores y es la segunda neoplasia hematológica más frecuente. La incidencia estimada es de 4-6 casos/100.000 habitantes al año. Por lo que se estima que el MM afecta a 8.000 pacientes en España y que en 2020 podría haber aproximadamente 3.100 casos nuevos, la mayoría varones. Esta enfermedad afecta fundamentalmente a personas de edad avanzada, con una mediana de edad al diagnóstico de 70 años. Se estima que dos tercios de los pacientes en el momento del diagnóstico tendrán más de 65 años. La edad, junto con la presencia de comorbilidades, entre otros, va a condicionar la elección del tratamiento de primera línea. Por ello, los pacientes con MM con una edad superior a 65-70 años, o con comorbilidades relevantes, se van a considerar no candidatos para recibir altas dosis de quimioterapia seguidas de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH). ⁽¹⁾

Melfalán y prednisona (MP) fue el estándar de tratamiento en MM durante más de 30 años. Con la incorporación de nuevos fármacos en el arsenal terapéutico del MM, como los inhibidores de proteasoma o los inmunomoduladores (IMiD), se ha logrado una mejora de la supervivencia global (SG) de los pacientes mayores a lo largo de las décadas, con una SG estimada a 5 años del 50%. ⁽²⁾ En el momento actual, hay disponibles diferentes combinaciones que han demostrado ser más eficaces que el estándar de tratamiento vigente en cada momento en ensayos clínicos fase 3. ⁽³⁾ Los esquemas aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) hasta la fecha, y más utilizados en nuestro medio, son VMP (bortezomib, melfalán y prednisona) y Rd administrado hasta progresión (lenalidomida y dexametasona). En el ensayo fase 3, VISTA, VMP administrado durante 9 ciclos fue superior a MP en tasa global de respuestas (ORR) (71% vs. 35%, $P < 0,001$), respuestas completas (RC) (30% vs. 4%, $P < 0,001$), y en tiempo hasta la progresión (TTP) (24,0 vs. 16,6 meses, respectivamente; Hazard ratio (HR): 0,48; $P < 0,001$). En la última actualización del estudio, tras una mediana de seguimiento de 60 meses, se demostró una ventaja de 13 meses en términos de SG a favor de VMP, con una HR de 0.695;

$P < 0,001$; mediana de SG 56,4 con VMP y 43,1 meses con MP. ^(4,5) Con el fin de disminuir la toxicidad, el Grupo Español de Mieloma (GEM) investigó un esquema optimizado de administración bisemanal de bortezomib durante el primer ciclo, seguido de semanal en los siguientes, que permitió disminuir la incidencia de neuropatía periférica grado 3-4 de 14% a 7%, con una eficacia similar. En el ensayo clínico fase 3 FIRST, el tratamiento continuo con Rd hasta progresión, se comparó con 18 ciclos de Rd y con el estándar MPT durante 12 ciclos. Se demostró que el tratamiento continuo con Rd se asociaba con mayores tasas de RC: 15, 14 y 9%, respectivamente, y con una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) más prolongada (26 meses vs 21,0 meses vs 21,9 meses respectivamente, $P < 0,001$). La toxicidad hematológica y las infecciones fueron ligeramente superiores en el grupo tratado con Rd continuo. Sin embargo, con una mediana de tiempo de seguimiento de casi 6 años, se demostró que la SG en los pacientes tratados con Rd continuo fue 10 meses superior a los tratados con MPT (mediana de SG: 59,1 vs. 49,1 meses; HR: 0,78 (0,67-0,92); $P = 0,023$). ^(6,7)

En los próximos años, es esperable que continúe mejorando la supervivencia de los pacientes con MM gracias a la apuesta constante por la investigación y el descubrimiento de fármacos con nuevos mecanismos de acción más selectivos y con menor toxicidad, como el anticuerpo monoclonal anti-CD38 daratumumab. ⁽²⁾ De hecho, la incorporación de daratumumab en el tratamiento de primera línea en el paciente mayor con MM es ya una realidad desde la autorización de la EMA del esquema DaraVMP (daratumumab en combinación con VMP) para el tratamiento de pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a TAPH. La eficacia de esta combinación se evaluó en un ensayo clínico fase 3 aleatorizado, ALCYONE, donde se comparó DaraVMP con el estándar VMP. Con un seguimiento de más de 3 años, se demostró que DaraVMP es superior a VMP en términos de respuesta, SLP y SG (45 % RC; mediana SLP: 36,4 meses con una HR de 0,42; SG a 3 años: 78%, HR: 0,60, IC 95% 0,46 - 0,80, $P = 0,0003$), con un perfil de toxicidad aceptable. ^(8,9) Tras la mencionada autorización de la EMA, su aprobación y comercialización en España, se ha convertido en un nuevo estándar de tratamiento para este grupo de pacientes mayores con MM.

Daratumumab también está aprobado en combinación con lenalidomida y dexametasona (DRd) para el tratamiento del MM en el momento de la recaída. Esta combinación permite obtener unas tasas de RC incluso mejores a las obtenidas con los tratamientos aprobados hasta la fecha para el momento del diagnóstico. ^(10,11) El hecho de que hasta un 30% de pacientes no vaya a tener la posibilidad de recibir una segunda línea de tratamiento y las evidencias disponibles de que, a lo largo del tiempo y con los diferentes tratamientos la enfermedad se vuelve más resistente y compleja desde el punto de vista biológico, hacen que se apueste por incorporar los mejores tratamientos en la primera línea de tratamiento. ^(12,13) Y, por tanto, parece lógico

investigar si una combinación tan eficaz disponible para la recaída, como es DRd, podría serlo también para el momento del diagnóstico, con el fin de beneficiar a un mayor número de pacientes y lograr mejores respuestas de la enfermedad y supervivencia a largo plazo. Con estos objetivos, se llevó a cabo el ensayo clínico fase 3 MAIA. ⁽¹⁴⁾ En base a los resultados de eficacia y seguridad que se detallarán a continuación, en noviembre de 2019 se produjo la autorización por parte de la EMA de la indicación de daratumumab en combinación de lenalidomida y dexametasona (DRd) en pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a TAPH.

Daratumumab, lenalidomida y dexametasona (DRd)

Daratumumab (Darzalex®) en combinación con lenalidomida y dexametasona (DRd), está autorizado por la EMA para el tratamiento de pacientes con MM de nuevo diagnóstico que no sean candidatos a TAPH. Según la información en la ficha técnica (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_en.pdf), se presenta en viales de 5 ml de daratumumab, que contienen 100 mg de daratumumab, y también en viales de 20 ml, con 400 mg de daratumumab. La dosis recomendada es de 16 mg/kg, administrada en forma de perfusión intravenosa, según el esquema detallado en la Tabla 1, en combinación con lenalidomida y dexametasona hasta progresión de la enfermedad o toxicidad. La dosis recomendada de lenalidomida cuando se administra con daratumumab es de 25 mg diarios durante 21 días seguidos, de 1 semana de descanso, y la dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg semanales o 20 mg semanales, si el paciente tiene más de 75 años o si está contraindicada una dosis superior. Se debe administrar premedicación y post medicación con el fin de reducir el riesgo de aparición de reacciones relacionadas con la infusión de daratumumab.

Tabla 1. Esquema de tratamiento de daratumumab en combinación con lenalidomida y dexametasona en ciclos de 4 semanas

Ciclos (4 semanas de duración)	Esquema daratumumab
Ciclos 1-2	Semanal (8 dosis en total)
Ciclos 3-6	Cada 2 semanas
Ciclos 7- hasta progresión	Cada 4 semanas

Farmacología

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano dirigido frente a CD38 (IgG1κ). CD38 es una glicoproteína transmembrana cuya expresión es elevada y uniforme en células de mieloma, mientras que, en células linfoides y mieloides normales, así como en algunos tejidos de origen

no hematopoyético, su expresión es relativamente baja. CD38, también conocida como ADP ribosa cíclica hidrolasa, tiene múltiples funciones como adhesión mediada por receptores, transducción de señales y actividad enzimática, inhibiendo la actividad de la enzima ciclasa y estimulando la actividad de la hidrolasa. ⁽¹⁵⁾ Cuando daratumumab se une a CD38 induce la lisis de las células de mieloma mediante citotoxicidad dependiente del complemento, citotoxicidad mediada por anticuerpos y fagocitosis. Este efecto directo explicaría una rápida respuesta de la enfermedad. Por otro lado, daratumumab tiene efecto inmunomodulador, inhibiendo la acción de otras células del sistema inmune, como los linfocitos B_{reg}, T_{reg} y células supresoras de origen mieloide, resultando en una expansión clonal de los linfocitos T y potenciando así la respuesta antitumoral. ⁽¹⁶⁾ Estos efectos podrían contribuir a respuestas de la enfermedad más profundas y duraderas, y con efecto sinérgico al asociar IMiD, como la lenalidomida.

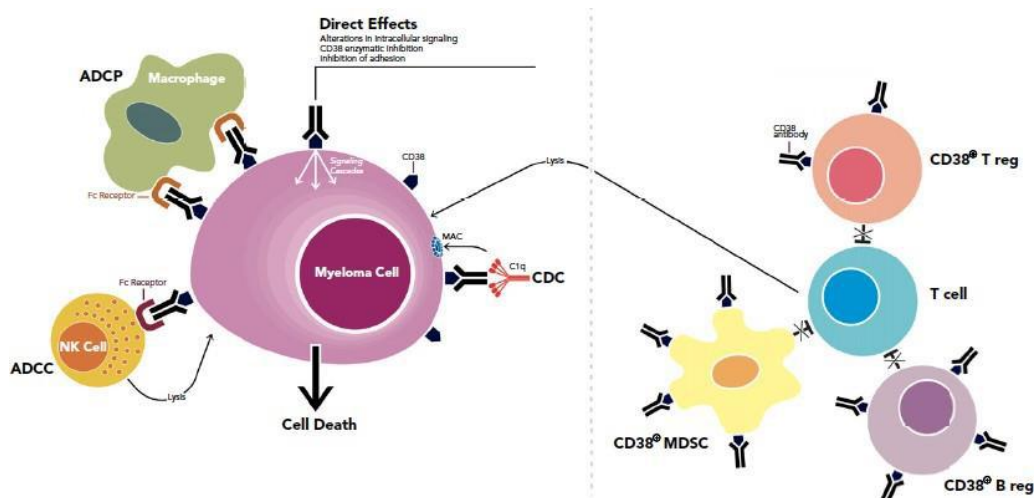


Figura 1. Mecanismos de acción de daratumumab. Fuente: Van de Donk et al. Blood 2018 ⁽¹⁵⁾

Eficacia

Los datos de eficacia disponibles sobre DRd administrado en pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a TAPH son resultado del ensayo clínico MAIA. ⁽¹⁴⁾ Este estudio se trata de un ensayo clínico internacional, abierto, multicéntrico, fase 3, aleatorizado, en el que se evaluó la eficacia y seguridad de DRd frente a la rama control, Rd.

En el estudio se incluyó un total de 737 pacientes diagnosticados con MM según los criterios del grupo internacional de mieloma (IMWG) de 2014, no tratados previamente y no candidatos a TAPH, bien por edad (≥ 65 años) o bien por la presencia de comorbilidades que

contraindicaran el TAPH, con ECOG 0-2 y adecuada función hematológica, hepática y renal (aclaramiento de creatinina (Cl Cr) \geq 30ml/min).

Los pacientes se asignaron al azar en una proporción 1:1 a los diferentes grupos de tratamiento, de modo que 368 pacientes recibieron DRd y 369 pacientes Rd. Además, se realizó una estratificación de acuerdo con el sistema pronóstico internacional (ISS), de tal forma que los grupos estuvieron bien balanceados en cuanto a características basales como edad, ECOG, ISS, y riesgo citogenético (Tabla 2). La mediana de edad fue de 73 años (45 - 90) y 14% de los pacientes presentaron citogenética de mal pronóstico.

Tabla 2. Características basales de los pacientes con mieloma incluidos en el ensayo clínico MAIA.

Fuente: Facon et al. NEJM 2019 ⁽¹⁴⁾

Characteristic	Daratumumab Group (N = 368)	Control Group (N = 369)
Median age (range) — yr	73.0 (50–90)	74.0 (45–89)
Age category — no. (%)		
<65 yr	4 (1.1)	4 (1.1)
65 to <70 yr	74 (20.1)	73 (19.8)
70 to <75 yr	130 (35.3)	131 (35.5)
\geq 75 yr	160 (43.5)	161 (43.6)
ECOG performance status — no. (%) [†]		
0	127 (34.5)	123 (33.3)
1	178 (48.4)	187 (50.7)
2 [‡]	63 (17.1)	59 (16.0)
ISS disease stage — no. (%) [§]		
I	98 (26.6)	103 (27.9)
II	163 (44.3)	156 (42.3)
III	107 (29.1)	110 (29.8)
Type of measurable disease — no. (%)		
IgG	225 (61.1)	231 (62.6)
IgA	65 (17.7)	66 (17.9)
Other [¶]	9 (2.4)	10 (2.7)
Detected in urine only	40 (10.9)	34 (9.2)
Detected as serum free light-chain only	29 (7.9)	28 (7.6)
Cytogenetic profile — no./total no. (%)		
Standard risk	271/319 (85.0)	279/323 (86.4)
High risk	48/319 (15.0)	44/323 (13.6)
Median time since initial diagnosis of multiple myeloma (range) — mo	0.95 (0.1–13.3)	0.89 (0–14.5)

El tratamiento consistió en ciclos de 28 días con daratumumab 16 mg/Kg iv semanal en los dos primeros ciclos, cada 2 semanas en los ciclos 3 a 6 y posteriormente cada 4 semanas (Tabla 1); lenalidomida oral (25 mg o 10 mg si Cl Cr 30-50 ml/min, del día 1 hasta 21 del ciclo) y dexametaxona oral (40 mg o 20 mg si edad \geq 75 años o índice de masa corporal <18.5 kg/m², en los días 1, 8, 15 y 22) administrados hasta progresión de la enfermedad o aparición de toxicidad inaceptable.

La variable principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) adecuadamente definida desde la aleatorización hasta el momento de la progresión o muerte. Entre las variables secundarias destacaron la supervivencia global (SG); la seguridad, que fue evaluada de forma homogénea de acuerdo con los criterios establecidos por la versión 4 del CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); las respuestas alcanzadas con el tratamiento, las cuales fueron evaluadas por un laboratorio central, tras cada ciclo en los primeros dos años y después cada 2 ciclos hasta la progresión y de acuerdo con los criterios de respuesta recomendados por el IMWG en las distintas categorías: respuesta completa estricta (RCe), respuesta completa (RC), muy buena respuesta parcial (MBRP), respuesta parcial (RP), enfermedad estable y progresión. Además, se determinó el porcentaje de pacientes que alcanzó enfermedad mínima residual (EMR) con una sensibilidad de 10^{-5} mediante secuenciación masiva con la metodología ClonoSeq[®] en el momento de obtener RC y, posteriormente, de forma seriada a los 12, 18, 24 y 30 meses.⁽¹⁷⁾ Por último, otra de las variables secundarias definidas fue la calidad de vida.

Con una mediana de seguimiento de 28 meses (rango: 0 - 41), el análisis de la variable principal demostró que el tratamiento con DRd mejoraba de forma estadísticamente significativa la SLP, con 70,6% de pacientes vivos y libres de progresión a 30 meses (IC del 95%, 65,0 - 75,4) comparado con 55,6% en el grupo tratado con Rd (IC 95%: 49,5 - 61,3). El tratamiento con DRd disminuyó el riesgo de progresión o muerte en un 44 % (HR: 0,56. IC 95%: 0,43 - 0,73; P < 0,001). De acuerdo con los resultados actualizados de este estudio presentados en el Congreso Americano de Hematología (ASH) celebrado en 2019, ese beneficio se mantuvo con un seguimiento de 36 meses y en la rama de tratamiento con DRd aún no se había alcanzado la mediana de SLP, con un 68% de pacientes vivos y sin progresar frente a 46% con Rd y mediana de SLP de 33 meses en este grupo control.⁽¹⁸⁾

Los resultados de un análisis actualizado de la SLP tras una mediana de seguimiento de 64 meses continuaron mostrando una mejoría de la SLP en los pacientes del grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd. La mediana de SLP fue de 61,9 meses en el grupo de DRd y de 34,4 meses en el grupo de Rd, disminuyendo el riesgo de progresión o muerte en un 45% (HR: 0,55. IC del 95%: 0,45 - 0,67) (Figura 2) ⁽¹⁹⁾

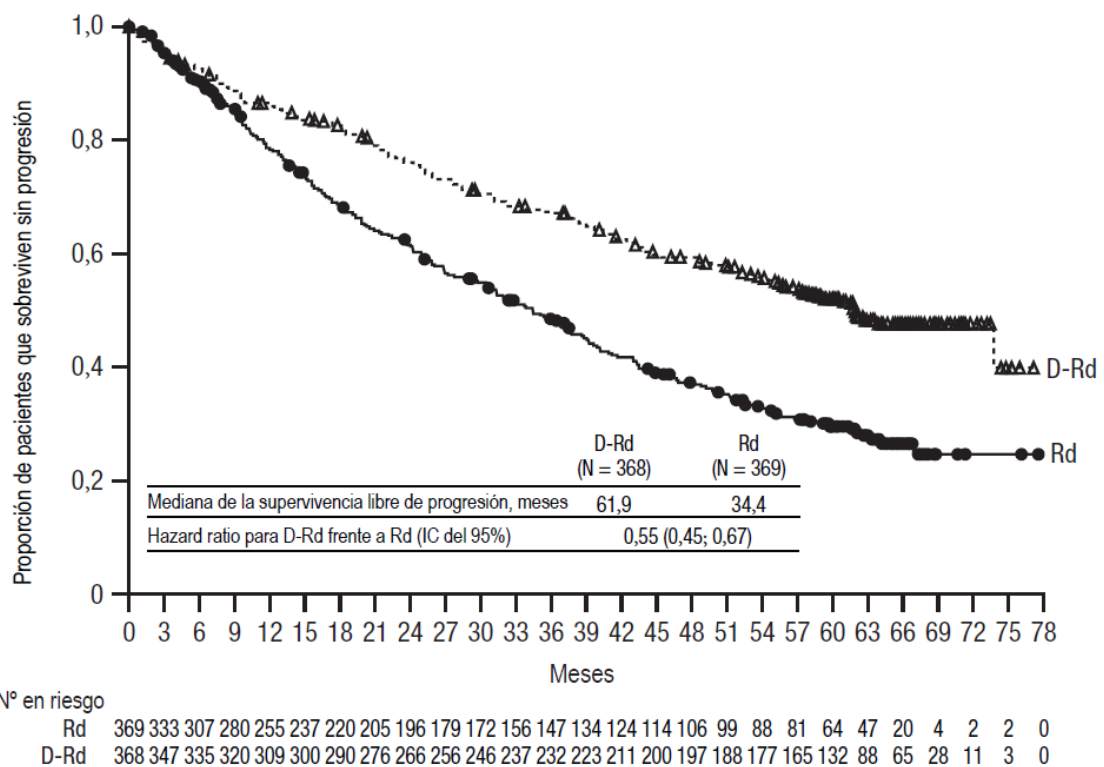


Figura 2. Supervivencia libre de progresión estimada por Kaplan-Meier en ensayo clínico MAIA (DRd frente a Rd control). Actualización con mediana de seguimiento 64 meses. Fuente: Ficha Técnica Darzalex®, versión marzo 2022 ⁽¹⁹⁾

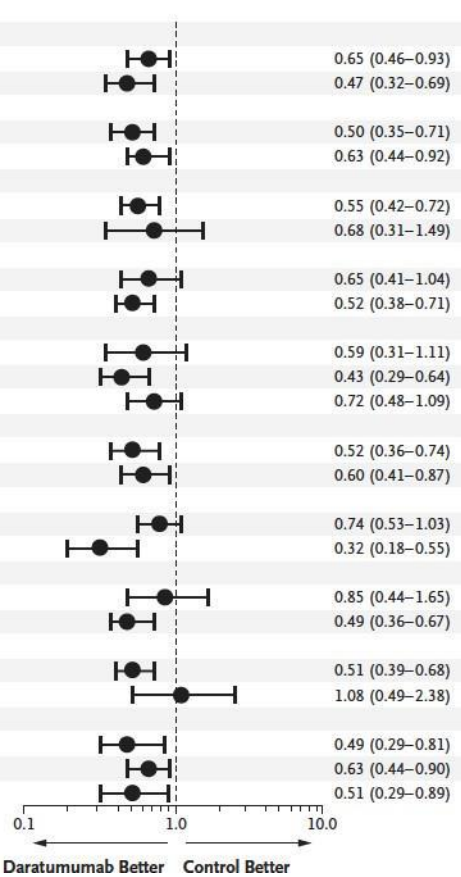
Además, la SLP2, definida como el tiempo desde la aleatorización para recibir el tratamiento de segunda línea hasta la siguiente progresión o muerte, fue más prolongada en el grupo que recibió DRd (HR: 0,69; IC 95%, 0,53-0,91; P = 0,0079). ⁽¹⁸⁾

El beneficio de SLP se observó en todos los subgrupos clínicos, excepto para aquellos con afectación hepática, si bien es cierto que el número de pacientes con dicha afectación fue bajo y el riesgo de progresión fue mínimo según la HR estimada (HR: 1,08. IC 95 %: 0,49 – 2,38) (Tabla 3). El beneficio en los pacientes con una edad de 75 años o más que recibieron DRd también se

confirmó, pues aún no habían alcanzado la mediana de SLP con un seguimiento de 36 meses (HR: 0,63; IC 95%: 0,44-0,92; P = 0,0146).⁽¹⁸⁾

Tabla 3. Análisis por subgrupos de supervivencia libre de progresión en ensayo clínico MAIA. Fuente: Facon T et al. NEJM 2019⁽¹⁴⁾

Subgroup	Daratumumab Group no. of progression events or deaths/total no.	Control Group no. of progression events or deaths/total no.	Daratumumab Group median progression-free survival (mo)	Control Group median progression-free survival (mo)	Hazard Ratio (95% CI)
Sex					
Male	56/189	72/195	NE	35.8	0.65 (0.46–0.93)
Female	41/179	71/174	NE	31.4	0.47 (0.32–0.69)
Age					
<75 yr	48/208	78/208	NE	33.7	0.50 (0.35–0.71)
≥75 yr	49/160	65/161	NE	31.9	0.63 (0.44–0.92)
Race					
White	86/336	128/339	NE	33.7	0.55 (0.42–0.72)
Other	11/32	15/30	NE	31.2	0.68 (0.31–1.49)
Geographic region					
North America	32/101	40/102	NE	31.4	0.65 (0.41–1.04)
Other	65/267	103/267	NE	31.9	0.52 (0.38–0.71)
ISS disease stage					
I	16/98	25/103	NE	35.8	0.59 (0.31–1.11)
II	40/163	69/156	NE	28.9	0.43 (0.29–0.64)
III	41/107	49/110	NE	24.9	0.72 (0.48–1.09)
Baseline creatinine clearance					
>60 ml/min	48/206	84/227	NE	33.7	0.52 (0.36–0.74)
≤60 ml/min	49/162	59/142	NE	31.2	0.60 (0.41–0.87)
Type of multiple myeloma					
IgG	63/225	77/231	NE	35.8	0.74 (0.53–1.03)
Non-IgG	19/74	42/76	NE	23.5	0.32 (0.18–0.55)
Cytogenetic profile					
High risk	18/48	17/44	NE	NE	0.85 (0.44–1.65)
Standard risk	67/271	111/279	NE	31.2	0.49 (0.36–0.67)
Baseline hepatic function					
Normal	83/335	132/340	NE	31.9	0.51 (0.39–0.68)
Impaired	14/31	11/29	NE	NE	1.08 (0.49–2.38)
ECOG score					
0	24/127	41/123	NE	35.8	0.49 (0.29–0.81)
1	53/178	69/187	NE	NE	0.63 (0.44–0.90)
≥2	20/63	33/59	NE	23.5	0.51 (0.29–0.89)



En cuanto al análisis de SG del estudio, cabe destacar que el grupo que recibió DRd mostró una ventaja significativa en la SG sobre el grupo de Rd con una mediana de seguimiento de 56 meses (HR: 0,68; IC del 95%: 0,53 - 0,86; p=0,0013)⁽²⁰⁾ Los resultados de un análisis actualizado de la SG tras una mediana de 64 meses continuaron mostrando una mejoría en la SG en los pacientes tratados con DRd en comparación con el grupo de Rd. La mediana de la SG no se había alcanzado en el grupo de DRd y fue de 65,5 meses en el grupo de Rd. La adición de daratumumab al esquema Rd supuso reducir el riesgo de muerte de los pacientes con mieloma múltiple en un 44% (HR: 0,66; IC del 95%: 0,53 - 0,83).⁽¹⁹⁾ (Figura 3).

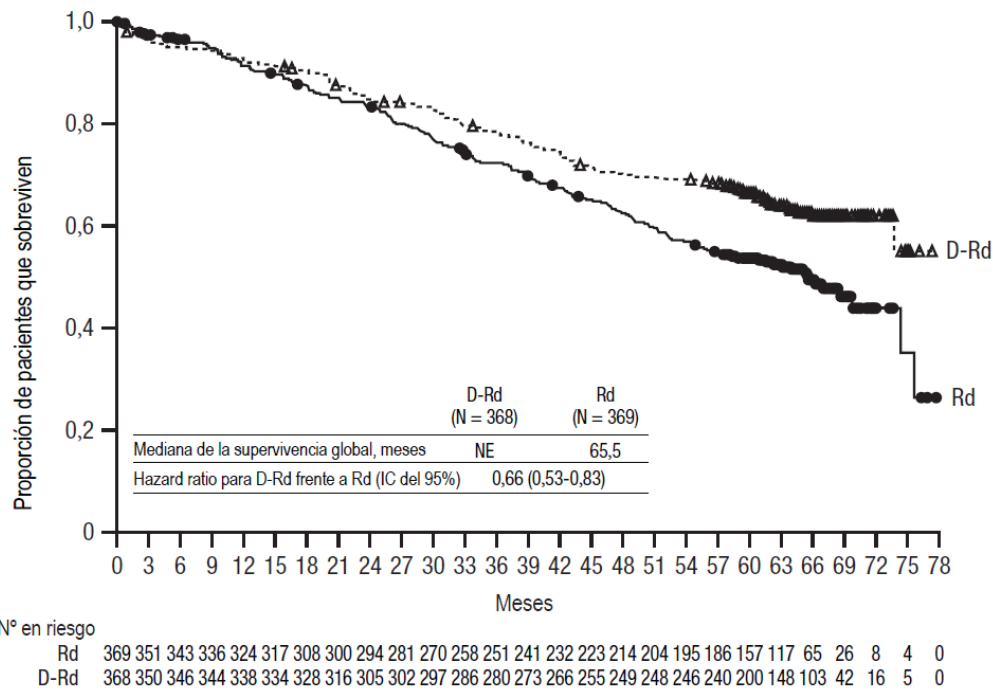


Figura 3. Supervivencia global estimada por Kaplan-Meier en ensayo clínico MAIA (DRd frente a Rd control). Actualización con mediana de seguimiento 64 meses. Fuente: Ficha Técnica Darzalex®, versión marzo 2022 ⁽¹⁹⁾

En relación con las respuestas alcanzadas en el estudio MAIA, el porcentaje de RC fue significativamente superior con DRd que con Rd (47,6% vs. 24,9%; $P < 0,001$) (Figura 4). De estos pacientes que alcanzaron RC, la proporción de pacientes que obtuvo EMR negativa fue mayor en el grupo de DRd en comparación con Rd (24% vs. 7%, respectivamente) (Figura 5) ⁽¹⁴⁾. Esta Proporción se incrementó ligeramente con un mayor seguimiento, hasta 29% con DRd, y, además, se mostró que un mayor número de pacientes obtuvo una EMR negativa sostenida a los 6 meses (14,9 frente a 4,3% en DRd y Rd, respectivamente) y EMR negativa sostenida a partir de los 12 meses (10,9 frente a 2,4% en DRd y Rd, respectivamente). ⁽¹⁸⁾⁽²¹⁾ El porcentaje de respuestas globales, MBRP y PR también fueron superiores en la rama de DRd, como se muestra en la Figura 4.

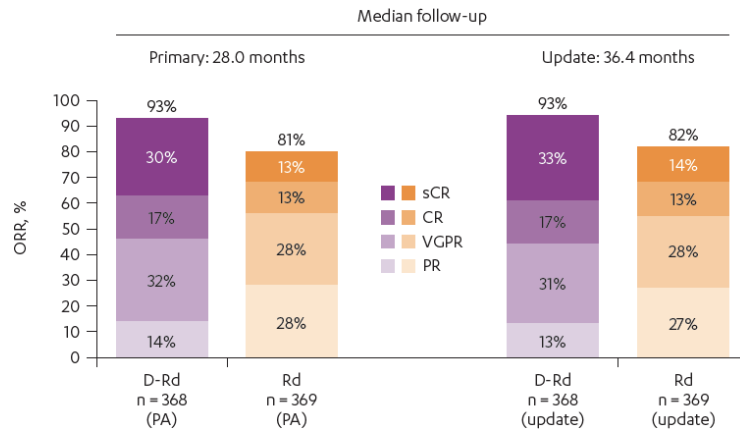


Figura 4. Respuestas obtenidas con DRd y Rd en el ensayo clínico MAIA. Fuente: Bahlis et al. abstract #1875 ASH 2019 ⁽¹⁸⁾

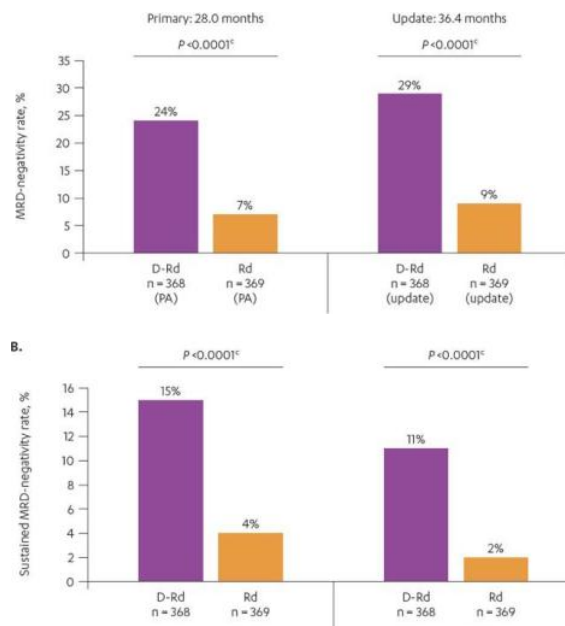


Figura 5. Enfermedad mínima residual obtenida con DRd y Rd en el ensayo clínico MAIA. Fuente: Bahlis et al. ASH 2019 ⁽¹⁸⁾

En cuanto a la calidad de vida, se midieron los resultados de evaluación de un medicamento por el paciente (*patient reported outcomes*, PRO) mediante las herramientas EORTC QLQ-C30 y EQ-5D-5L, antes de comenzar el tratamiento y en el día 1 de los ciclos 3, 6, 9, y 12, y posteriormente, cada 6 ciclos. Desde la última versión de este informe se han publicado los resultados de PRO y se ha demostrado que los pacientes que recibieron DRd tuvieron una mejora clínicamente significativa, más rápida y sostenida en PRO, incluido el dolor, respecto a los que recibieron Rd. ⁽²²⁾

Seguridad

Los pacientes del estudio MAIA que recibieron DRd suspendieron el tratamiento en menor proporción que aquellos con Rd (32,4% vs. 56,7%). Las causas más importantes de la discontinuación fueron la progresión del MM (14,6% con DRd vs. 23,8% con Rd) y la aparición de eventos adversos (7,1% vs. 15,9%). La mediana de intensidad de dosis (porcentaje de dosis recibida respecto a la planeada) en la rama de DRd fue del 98,4% para daratumumab, 76,2% para lenalidomida y 84% para dexametasona, mientras que en la rama Rd fue del 91,4% y 90,7% para lenalidomida y dexametasona, respectivamente.

Los eventos adversos (EA) más frecuentes se muestran en la Tabla 4. El EA más frecuente fue la neutropenia, con una incidencia de toxicidad grado 3-4 mayor en el grupo de DRd respecto al grupo de Rd (50% vs. 35%). Otros EA destacables fueron las infecciones grado 3-4 (32,1% vs. 23,3%), siendo la neumonía el evento adverso grave más frecuente (13,2% vs. 7,4%). A pesar de esta mayor incidencia de infecciones, los EA mortales se observaron en una frecuencia similar en los dos grupos de tratamiento (6,9% vs. 6,3%). En los pacientes mayores de 75 años, la incidencia de infecciones y, en concreto, de neumonía, fue similar al grupo de menores de 75 años. ⁽²³⁾ El 40,9% de los pacientes tratados con daratumumab presentó reacciones relacionadas con la infusión, aunque menos del 3% fue grave y casi el 100% se presentó en la primera infusión del fármaco. Un único caso presentó HTA grave que motivó la discontinuación del anticuerpo monoclonal. La incidencia de neoplasias secundarias fue baja y no se observaron diferencias significativas entre las ramas de tratamiento.

Tabla 4. Eventos adversos presentes en más del 30% de los pacientes tratados en el estudio MAIA.

Fuente: Facon T. NEJM 2019⁽¹⁴⁾

Event	Daratumumab Group (N = 364)		Control Group (N = 365)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	<i>number of patients (percent)</i>			
Hematologic adverse events				
Neutropenia	207 (56.9)	182 (50.0)	154 (42.2)	129 (35.3)
Anemia	126 (34.6)	43 (11.8)	138 (37.8)	72 (19.7)
Leukopenia	68 (18.7)	40 (11.0)	34 (9.3)	18 (4.9)
Lymphopenia	66 (18.1)	55 (15.1)	45 (12.3)	39 (10.7)
Nonhematologic adverse events				
Infections	314 (86.3)	117 (32.1)	268 (73.4)	85 (23.3)
Pneumonia	82 (22.5)	50 (13.7)	46 (12.6)	29 (7.9)
Diarrhea	207 (56.9)	24 (6.6)	168 (46.0)	15 (4.1)
Constipation	149 (40.9)	6 (1.6)	130 (35.6)	1 (0.3)
Fatigue	147 (40.4)	29 (8.0)	104 (28.5)	14 (3.8)
Peripheral edema	140 (38.5)	7 (1.9)	107 (29.3)	2 (0.5)
Back pain	123 (33.8)	11 (3.0)	96 (26.3)	11 (3.0)
Asthenia	117 (32.1)	16 (4.4)	90 (24.7)	13 (3.6)
Nausea	115 (31.6)	5 (1.4)	84 (23.0)	2 (0.5)
Second primary cancer†	32 (8.8)	NA	26 (7.1)	NA
Invasive second primary cancer	12 (3.3)	NA	13 (3.6)	NA
Any infusion-related reaction	149 (40.9)	10 (2.7)	NA	NA

Discusión

La disponibilidad de mejores tratamientos en el momento del diagnóstico es clave para los pacientes con mieloma, pues, tal y como se indicó en la introducción, la supervivencia ha mejorado en los últimos años gracias a la incorporación de nuevos fármacos que han permitido obtener mejores respuestas y más duraderas. ⁽²⁾ La incorporación de daratumumab a los esquemas clásicos de tratamiento VMP y Rd en los pacientes mayores con mieloma, ha demostrado mejorar la eficacia de estos esquemas de tratamiento en ensayos clínicos fase 3. Como ya se ha mencionado, DaraVMP está autorizado y comercializado en España en base a los resultados favorables del estudio ALCYONE. En el ensayo clínico fase 3 MAIA, se ha demostrado que la combinación de daratumumab con Rd es más eficaz que Rd en pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante. Con la administración de DRd, se logró aumentar la supervivencia global, y, se disminuyó el riesgo de progresión y/o muerte en un 44%, con una mediana de SLP superior a 5 años. Estos excelentes resultados de supervivencia no tienen precedente en estudios realizados en pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante. Son el resultado de la superioridad del esquema DRd respecto a Rd en respuestas de la enfermedad alcanzadas con el tratamiento y en la profundidad de estas, ya que se lograron casi el doble de RC y, en estos casos, respuestas más profundas, ya que un tercio de los pacientes alcanzó EMR negativa que se mantuvo en el tiempo.

Las principales consideraciones a tener en cuenta en relación al perfil de toxicidad de la combinación DRd son la mayor frecuencia de aparición de neutropenia y de infecciones respiratorias. Dado que son toxicidades comunes a otros tratamientos, la experiencia clínica ayudará tanto en su prevención (mediante la utilización de factores de crecimiento, ajustes de dosis cuando sea necesario, realización de profilaxis antibiótica,...), como en la identificación precoz de signos de infección para poder establecer medidas terapéuticas tan pronto como sea posible. De hecho, en el estudio MAIA, la mayor proporción de infecciones no se asoció con mayor mortalidad relacionada con las mismas.

Por todo ello, tras valorar el balance eficacia/seguridad, consideramos que la combinación DRd aporta beneficio clínico a los pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante, en línea con la autorización emitida por la EMA.

Además, en esta última actualización, con un seguimiento de 64 meses en el ensayo MAIA, el análisis realizado en SG demostró un beneficio significativo a favor de los pacientes que recibieron DRd. Como ya se avanzó en la versión anterior de este Informe, conseguir una mayor proporción de RC, de EMR negativa y un beneficio tanto en SLP como en SLP 2, supondrían un posible beneficio en SG que ahora con más de 5 años de seguimiento se ha confirmado de manera significativa a favor de DRd.

Una de las limitaciones actuales en el tratamiento de los pacientes con MM es que no hay comparaciones directas o *head to head* para establecer cuál es la mejor combinación aprobada. Una aproximación posible para comparar la eficacia relativa entre esquemas terapéuticos aprobados es la realización de un meta-análisis en red. Recientemente se han publicado los resultados finales del meta-análisis en red al que hacía referencia la versión anterior de este Informe,⁽²⁴⁾ con un mayor seguimiento de los ensayos clínicos fase 3 SWOG S0777, ENDURANCE, MAIA, y ALCYONE. De nuevo, se muestran los resultados de eficacia favorables para los esquemas basados en daratumumab como DRd y DaraVMP frente a otras opciones de primera línea para pacientes mayores, como VRd, y se concluye que DRd tuvo la mayor probabilidad de ser clasificado como el tratamiento más eficaz con respecto a SLP y SG.⁽²⁵⁾ Estos resultados, probablemente, estén limitados por la falta de datos comparativos de los ensayos y las diferencias de la población de pacientes incluidos en el estudio SWOG S0777 con VRd, que incluyó una mayoría de pacientes menores de 65 años.^(26,27) Otra comparación indirecta publicada recientemente es el estudio observacional PEGASUS, que se centró en combinaciones basadas en lenalidomida (DRd, VRd o Rd) para determinar cuál era el tratamiento más eficaz en términos de SLP. La comparación indirecta entre VRd y DRd demostró un beneficio significativo a favor de DRd (HR: 0.68, IC del 95%, 0.48 - 0.96; p = 0.04)⁽²⁸⁾ Este estudio incluyó pacientes de más de 65 años en primera línea no candidatos tratados con VRd y Rd en práctica

clínica real. En este estudio no se obtuvieron diferencias significativas en SLP entre los pacientes tratados con VRd o Rd. El autor de este estudio fue Brian Durie, que es el mismo investigador principal del ensayo SWOG S0777, quien admitía que las diferencias entre los resultados de sus dos estudios se debían al perfil de los pacientes incluidos, mencionando las diferencias en las medianas de edad de los pacientes incluidos en ambos estudios (63 años en el SWOG S0777 frente a 74 años en el estudio PEGASUS), con una elevada proporción de pacientes candidatos a trasplante en el estudio SWOG S0777 (69%).

Otro punto a tener en cuenta es la secuencia de tratamientos que reciben los pacientes con MM. Adicionalmente al beneficio ya demostrado en SG por DRd, se han presentado también en el último ASH 2021 dos estudios secuenciales que apoyaban el uso de DRd en primera línea, como esquema más eficaz y que aportaba mayor supervivencia a los pacientes, frente a otras opciones como VRd o Rd en primera línea ^(29,30).

La validez externa del estudio podría ser una de las limitaciones de este ensayo clínico, y sería común a otros ensayos realizados en población de pacientes mayores con mieloma. Este grupo de pacientes es muy heterogéneo y no siempre la edad cronológica se corresponde con la biológica y, habitualmente, los pacientes más frágiles no están representados en los ensayos clínicos. Por ello, en la versión previa de este informe se destacaba la necesidad de disponer de resultados de estudios de vida real para analizar la eficacia y seguridad cuando se administran las combinaciones aprobadas en los pacientes frágiles y determinar los ajustes de dosis que permitan alcanzar un punto óptimo de eficacia/toxicidad. En el pasado congreso ASH 2021 se presentó un estudio que incluyó pacientes tratados con el esquema aprobado VRd en práctica clínica real en Estados Unidos. En este estudio, la mediana de SLP de VRd fue de 26,5 meses, inferior a la publicada en el estudio pivotal SWOG S0777, 41 meses.⁽³²⁾ De la misma forma, en el estudio PEGASUS previamente mencionado, no se reprodujeron los resultados de beneficio en SLP en pacientes tratados con VRd al utilizarse en una población de pacientes mayores con mieloma, más equiparable a la de la práctica clínica real.⁽²⁸⁾ Sin embargo, en el análisis de subgrupos realizado en el estudio MAIA se ha objetivado que el beneficio clínico observado con DRd es consistente en el subgrupo de pacientes más frágiles incluidos en el estudio. ⁽³¹⁾ Por último, después de la publicación de la primera versión de este informe se ha aprobado la financiación de la formulación subcutánea de daratumumab, en base a los resultados del estudio de no inferioridad COLUMBA. ⁽³³⁾ Esto ha permitido una administración más rápida y cómoda de daratumumab y, en definitiva, ha supuesto un impacto positivo sobre la calidad de vida de los pacientes.

Conclusiones

1. Ante la falta de comparaciones directas entre los esquemas terapéuticos aprobados para pacientes mayores con MM, se recomienda que la toma de decisiones esté basada en la evidencia disponible, la fragilidad, el perfil de toxicidad de cada esquema y las preferencias del paciente, con el fin de individualizar y seleccionar el mejor tratamiento adaptado al paciente.

2. El esquema terapéutico DRd es significativamente más eficaz que uno de los estándares de tratamiento actual, Rd, en pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante. El beneficio clínico que aporta DRd se traduce en una mayor supervivencia global de los pacientes, los cuales empezando su tratamiento con DRd consiguen una disminución del riesgo de progresión o muerte a lo largo del tiempo, una mayor proporción de respuestas, con respuestas más profundas y mantenidas en el tiempo, y una mejor calidad de vida, según los datos del ensayo clínico fase 3 MAIA.

3. La visión de la SEHH es positiva respecto a la autorización en España de la comercialización del esquema terapéutico DRd para que sea una opción de tratamiento de primera línea para pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante, en base a los datos de eficacia y seguridad del estudio MAIA, ya que, con un seguimiento de más de 5 años, se ha demostrado un beneficio significativo en supervivencia global; en base a los resultados de las comparaciones indirectas entre DRd, VRd y Rd que demuestran el aumento de la supervivencia de los pacientes al recibir DRd; y, finalmente, la autorización de la EMA desde noviembre de 2019.

4. No existe ninguna justificación objetiva para negar el acceso a DRd a los pacientes con mieloma múltiple en España. Desde el punto de vista científico, es muy clara la ventaja de este esquema frente al esquema estándar de nuestro país, tanto en supervivencia libre de progresión como supervivencia global. Desde el punto de vista económico, la aparición de fármacos genéricos de lenalidomida permiten comparar este esquema frente a otros ya aprobados en España que también usan daratumumab y por ello este régimen, más eficaz y en dos terceras partes oral, resulta costo-eficaz. Desde el punto de vista social, los datos se comentan por sí solos.

5. En opinión de la SEHH, el régimen DRd tiene que estar disponible en España para que los médicos que tratan pacientes con mieloma puedan proporcionar a sus pacientes la mejor alternativa terapéutica posible.

Referencias bibliográficas

SEOM. Las cifras del cáncer en España [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 26]. Available from: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf

1. Mateos MV, San Miguel JF. How should we treat newly diagnosed multiple myeloma patients? ASH Education Program Book. 2013 Dec 6;2013(1):488–95.
2. 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 May;28(5):1122–8.
3. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv52–61.
4. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008 Aug 28;359(9):906–17.
5. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, 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 Feb 1;31(4):448–55.
6. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med*. 2014 Sep 4;371(10):906–17.
7. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano JV, Belch A, Cavo M, et al. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood*. 2018 Jan 18;131(3):301–10.
8. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 2018 08;378(6):518–28.
9. Mateos MV, Cavo M, Blade J, Dimopoulos MA, Suzuki K, Jakubowiak A, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2020 Jan 11;395(10218):132–41.
10. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016 Oct 6;375(14):1319–31.
11. Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, Benboubker L, Cook G, Leiba M, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia* [Internet]. 2020 Jan 30; Available from: <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0711-6>
12. Raab MS, Cavo M, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, et al. Multiple myeloma: practice patterns across Europe. *British Journal of Haematology*. 2016 Oct 1;175(1):66–76.
13. Weinhold N, Ashby C, Rasche L, Chavan SS, Stein C, Stephens OW, et al. Clonal selection and double-hit events involving tumor suppressor genes underlie relapse in myeloma. *Blood*. 2016 29;128(13):1735–44.
14. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 2019 30;380(22):2104–15.

15. van de Donk NWCJ, Richardson PG, Malavasi F. CD38 antibodies in multiple myeloma: back to the future. *Blood*. 2018 04;131(1):13–29.
16. Krejcik J, Casneuf T, Nijhof IS, Verbist B, Bald J, Plesner T, et al. Daratumumab depletes CD38+ immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma. *Blood*. 2016 Jul 21;128(3):384–94.
17. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016 Aug;17(8):e328–46.
18. Bahlis N, Facon T, Usmani SZ, Kumar SK, Plesner T, Orlowski RZ, et al. Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Ineligible for Transplant: Updated Analysis of Maia. *Blood*. 2019 Nov 13;134(Supplement_1):1875–1875.
19. FICHA TECNICA DARZALEX 1 800 MG SOLUCION INYECTABLE [Internet]. [cited 2022 Apr 27]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1161101004/FT_1161101004.html
20. Facon T, Kumar SK, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Nov;22(11):1582–96.
21. San-Miguel J, Avet-Loiseau H, Paiva B, Kumar S, Dimopoulos MA, Facon T, et al. Sustained minimal residual disease negativity in newly diagnosed multiple myeloma and the impact of daratumumab in MAIA and ALCYONE. *Blood*. 2022 Jan 27;139(4):492–501.
22. Perrot A, Facon T, Plesner T, Usmani SZ, Kumar S, Bahlis NJ, et al. Health-Related Quality of Life in Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Findings From the Phase III MAIA Trial. *J Clin Oncol*. 2021 Jan 20;39(3):227–37.
23. Usmani SZ, Facon T, Kumar S, Plesner T, Moreau P, Basu S, et al. Impact of age on efficacy and safety of daratumumab in combination with lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) in patients (pts) with transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): MAIA. *JCO*. 2019 May 20;37(15_suppl):8035–8035.
24. Facon T, San-Miguel J, Usmani SZ, Dimopoulos MA, Kumar SK, Mateos MV, et al. A Network Meta-Analysis (NMA) to Evaluate Comparative Effectiveness of Frontline Treatments for Patients (Pts) with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Who Are Transplant-Ineligible (TIE). *Blood*. 2019 Nov 13;134(Supplement_1):2144–2144.
25. Facon T, San-Miguel J, Dimopoulos MA, Mateos MV, Cavo M, van Beekhuizen S, et al. Treatment Regimens for Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Adv Ther*. 2022 Mar 5;
26. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2017;389(10068):519–27.
27. Durie BGM, Hoering A, Sexton R, Abidi MH, Epstein J, Rajkumar SV, et al. Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). *Blood Cancer J*. 2020 May 11;10(5):53.
28. Durie BGM, Kumar SK, Usmani SZ, Nonyane BAS, Ammann EM, Lam A, et al. Daratumumab-lenalidomide-dexamethasone vs standard-of-care regimens: Efficacy in transplant-ineligible untreated myeloma. *American Journal of Hematology*. 2020;95(12):1486–94.
29. Petrucci MT, Mendes J, Boer JH, Casamassima G, Willis A, Wadlund AO, et al. Improving Outcomes for Patients with Multiple Myeloma through the Optimization of Treatment Sequences. *Blood*. 2021 Nov 23;138:3000.

30. Fonseca R, Facon T, Hashim M, Nair S, He J, Ammann EM, et al. First-Line Use of Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone Confers Survival Benefit Compared with Second-Line Use of Daratumumab-Based Regimens in Transplant-Ineligible Patients with Multiple Myeloma: Analysis of Different Clinical Scenarios. *Blood*. 2021 Nov 23;138:118.
31. Facon T, Cook G, Usmani SZ, Hulin C, Kumar S, Plesner T, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: frailty subgroup analysis of MAIA. *Leukemia*. 2022 Apr;36(4):1066–77.
32. Medhekar R, Ran T, Fu AZ, Patel S, Kaila S. Characteristics and Outcomes of Non-Transplanted Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Initiating Treatment with Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRd) As First-Line of Therapy. *Blood*. 2021 Nov 5;138(Supplement 1):3782.
33. Mateos MV, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, et al. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2020 May;7(5):e370–80.