

# INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

## Informe de Posicionamiento Terapéutico de daratumumab (Darzalex®) en mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes no candidatos a trasplante

IPT, 35/2019. V1

Fecha de publicación: 9 de octubre de 2019<sup>†</sup>

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células B clonales (células plasmáticas) que proliferan e invaden la médula ósea; en la mayoría de los casos se detecta una paraproteína monoclonal (componente monoclonal) en el suero o en la orina (1).

El MM representa el 10% de las neoplasias hematológicas malignas y el 1% de las neoplasias (2). Se diagnostican aproximadamente 39.000 nuevos casos cada año en la Unión Europea (UE) (3). La edad media en el momento del diagnóstico es de 65-70 años y menos del 15% de los casos se dan en pacientes menores de 50 años (2,4). En España la incidencia estimada del MM para el año 2019 es de 3.171 casos (1.842 en varones y 1.329 en mujeres) (5).

Los análisis a muy largo plazo de pacientes tratados en los años 90 con quimioterapia convencional y trasplante autólogo han revelado curaciones operativas en aproximadamente un 35% de los casos que habían alcanzado una respuesta completa (RC) (6,7). La mayor eficacia antitumoral de los nuevos tratamientos ha permitido una mejora de la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes (8). Para poder hablar de la curabilidad del MM con el uso de los tratamientos actuales son necesarios tiempos de observación más prolongados. El objetivo de tratamiento del MM es lograr un control de la enfermedad a largo plazo.

Actualmente se dispone de 5 grupos terapéuticos para el tratamiento del MM, además de la terapia celular y/o trasplante (8). Entre los agentes clásicos se incluyen los corticosteroides, los agentes alquilantes (melfalán o ciclofosfamida) y las antraciclinas (adriamicina o doxorubicina) que se utilizan en esquemas de quimioterapia convencional, en combinación con los nuevos fármacos disponibles y en regímenes de acondicionamiento pre-trasplante. Respecto a los nuevos agentes ya autorizados se incluyen los inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida y pomalidomida), anticuerpos monoclonales (elotuzumab y daratumumab), inhibidores del proteasoma (bortezomib, carfilzomib e ixazomib) e inhibidores de la histona deacetilasa (panobinostat).

Los pacientes >70 años presentan en general peor estado funcional y un mayor riesgo de reacciones adversas, que en ocasiones limita el uso de las nuevas opciones terapéuticas. Estos pacientes no suelen estar representados en los ensayos clínicos (9).

En el momento de decidir el mejor tratamiento, los pacientes se clasifican en dos grupos en función de edad, estado funcional y presencia de comorbilidades; la elección del tratamiento se hará en función de si el paciente es candidato a trasplante o no. En los pacientes jóvenes (< 65 años) sin comorbilidades, el tratamiento considerado de elección tanto por la ESMO (*European Society for Medical Oncology*) como por la NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) consiste en una fase de inducción seguida de terapia

de altas dosis con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) y tratamiento de mantenimiento. En aquellos pacientes de edad avanzada, con presencia de comorbilidades o mal estado funcional, se utilizan tratamientos menos intensivos sin ir a trasplante (2,9,10). En todo caso, deberá ser acordado con el paciente.

Los dos últimos regímenes aprobados en Europa para pacientes no candidatos a TAPH son: la combinación de bortezomib, melfalan y prednisona (VMP) y la combinación de lenalidomida con dexametasona a dosis bajas (Rd) (11,12).

### DARATUMUMAB (DARZALEX®) (13)

Daratumumab en combinación con bortezomib, melfalan y prednisona ha sido autorizado en el tratamiento de pacientes adultos con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a un TAPH. En monoterapia, está autorizado 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 tras el último tratamiento. Además, daratumumab en combinación con lenalidomida y dexametasona o bortezomib y dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con MM que han recibido al menos un tratamiento previo.

Únicamente será objeto de este informe la indicación en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona.

Daratumumab se administra en perfusión intravenosa tras su dilución con una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%). La dosis recomendada de daratumumab es de 16 mg/kg de peso en combinación con bortezomib, melfalan y prednisona (ciclos de tratamiento de 6 semanas). Se administra semanalmente durante las semanas 1 a 6, cada tres semanas en las semanas 7 a 54 y cada 4 semanas a partir de la semana 55, hasta progresión de la enfermedad.

Previo a la perfusión de daratumumab se deben administrar corticoides, antipiréticos y antihistamínicos para prevenir la aparición de reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) que puedan requerir la interrupción del tratamiento o la reducción de la velocidad de la perfusión.

### Farmacología (13)

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1  $\kappa$  que se une a la proteína CD38 que se expresa con un nivel alto en la superficie de las células tumorales del mieloma múltiple, así como en otros tipos celulares y tejidos a diversos niveles. La proteína CD38 tiene múltiples funciones tales como adhesión mediada por receptores, transducción de señales y actividad enzimática.

Daratumumab ha demostrado que inhibe la proliferación *in vivo* de las células tumorales que expresan la proteína CD38. De acuerdo con estudios *in vitro*, daratumumab puede utilizar diversas funciones efectoras y causar la muerte de las células tumorales mediada inmunológicamente (11). Estos estudios sugieren que daratumumab puede inducir lisis de células tumorales mediante citotoxicidad dependiente del complemento, citotoxicidad mediada por anticuerpos y fagocitosis celular dependiente de anticuerpos en neoplasias malignas que expresan la proteína CD38.

### Eficacia (9)

El estudio pivotal MMY3007 valora la eficacia de daratumumab en combinación con VMP en pacientes con MM de nuevo diagnóstico (MMND) no candidatos a TAPH.

#### Estudio MMY3007 (ALCYONE)

Ensayo clínico fase III, abierto, aleatorizado, multicéntrico, con control activo, que compara la eficacia de daratumumab en combinación con VMP (D-VMP) vs VMP en pacientes con MMND.

La población estudiada era mayor de 18 años, tenía diagnóstico documentado de MM (basado en elevación sérica de calcio,

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 5 de marzo de 2019.

insuficiencia renal, anemia y anomalías óseas), había presentado  $\geq 10\%$  de células plasmáticas monoclonales en médula ósea o plasmacitoma documentado por biopsia y presentaba valores elevados de paraproteína en suero u orina o de cadenas ligeras libres en suero o un ratio de cadenas ligeras libres kappa/lambda anormal en suero. Su estado funcional era de 0, 1 o 2 según la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) y no candidatos a TAPH debido a que eran  $>65$  años o presentaban una importante comorbilidad. Se excluyeron aquellos pacientes que hubieran recibido tratamiento sistémico o un TAPH previo (a excepción de aquellos que habían requerido dosis de corticoides equivalentes a dexametasona 40 mg/día durante un máximo de 4 días) y los que presentaban neuropatía periférica o dolor neuropático Grado  $\geq 2$  definido por la NCI CTCAE versión 4 (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

Se administró daratumumab 16 mg/kg semanalmente las semanas 1-6 del primer ciclo de 6 semanas, cada 3 semanas durante 48 semanas (ciclos 2 a 9) y, posteriormente en mantenimiento, cada 4 semanas, hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o fin de estudio. Bortezomib subcutáneo se administró a 1,3 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal dos veces a la semana en las semanas 1, 2, 4 y 5 del primer ciclo de 6 semanas, seguido de una administración semanal en las semanas 1, 2, 4 y 5 durante 8 ciclos más (ciclos de 6 semanas). Melfalán 9 mg/m<sup>2</sup> y prednisona 60 mg/m<sup>2</sup> se administraron por vía oral los días 1 a 4 de los 9 ciclos de 6 semanas.

Los pacientes asignados al grupo D-VMP recibían premedicación antes de la administración de daratumumab y, en caso necesario, también después, para minimizar las reacciones relacionadas con la infusión del fármaco.

Se aleatorizaron un total de 706 pacientes (350 en el grupo D-VMP y 356 en el grupo VMP), estratificando según el estadio de la enfermedad [de acuerdo con el Índice Pronóstico Internacional (ISS) (I, II o III)], región geográfica (Europa vs otra) y la edad ( $<75$  vs  $\geq 75$ ).

Un 83 % de los participantes era de la UE. Las características demográficas y de la enfermedad eran similares en ambos grupos. La mediana de edad era de 71 años (40-93 años), siendo el 30% mayor de 75 años. El 85% era de raza blanca y el 54% eran mujeres. El 75% de los pacientes tenía un estado funcional ECOG de 0 o 1 y el 25% tenía un ECOG 2.

Los pacientes presentaban mieloma de IgG/IgA/cadenas ligeras en el 64%/22%/10%, respectivamente. En cuanto al estadiaje, basado en la clasificación ISS, el 19% presentaban estadio ISS I, el 42% estadio ISS II y el 38% estadio ISS III. El 84% presentaban una citogenética de riesgo estándar.

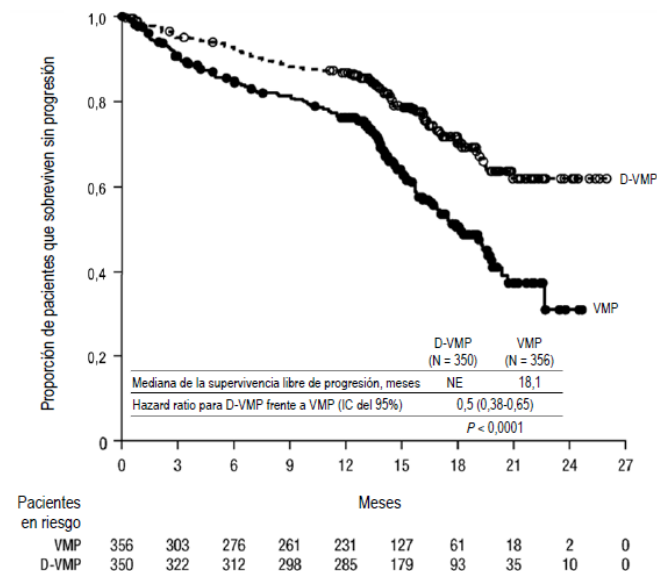
La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP), basada en criterios del IMWG (*International Myeloma Working Group*). Las variables secundarias fueron: la supervivencia global (SG), la tasa de respuesta global (TRG), muy buena respuesta parcial (MBRP), respuesta completa (RC), enfermedad mínima residual (porcentaje de pacientes con enfermedad mínima residual (EMR) negativa), el tiempo hasta progresión (TP), el tiempo hasta respuesta (TR), tiempo hasta el siguiente tratamiento y la duración de la respuesta (DR).

El análisis de eficacia se llevó a cabo en la población por intención de tratar (ITT).

Se demostró una mejora de la SLP en el grupo de D-VMP respecto a VMP (Figura 1). La mediana de SLP no se había alcanzado en el momento del análisis en el grupo D-VMP, siendo de 18,1 meses en el grupo VMP (HR 0,5; IC95% 0,38-0,65;  $p<0,0001$ ). Los resultados de un análisis realizado cuatro meses después del análisis principal siguieron mostrando una mejoría de la SLP en los pacientes del grupo D-VMP: no se alcanzó la mediana en el grupo

D-VMP y fue de 19,3 meses en el grupo VMP (HR 0,46; IC95% 0,36-0,60;  $p<0,0001$ ).

**Figura 1: Curva de Kaplan-Meier del análisis principal de la SLP en el estudio MMY3007 (14)**



Con una mediana de seguimiento de 16,5 meses, la mediana de SG no se había alcanzado en ninguno de los dos grupos (HR 0,92 IC95% 0,61-1,37;  $p=0,6691$ ). Cuarenta y cinco (12,9%) pacientes fallecieron en el grupo D-VMP y cuarenta y ocho (13,5%) en el grupo VMP.

La mediana de TR fue similar en ambos grupos: 0,79 meses (0,4-15,5 meses) en el grupo D-VMP y 0,82 meses (0,7-12,6 meses) en el grupo VMP. La mediana de la DR no se había alcanzado en el grupo de D-VMP y fue de 21,3 meses (18,4-no estimable (NE)) en el grupo de VMP. La mediana del TP tampoco se alcanzó en el grupo de D-VMP y fue de 19,35 meses en el grupo de VMP (HR 0,41 IC95% 0,30-0,56;  $p<0,0001$ ). En ninguno de los dos brazos de tratamiento se alcanzó la mediana de tiempo hasta el siguiente tratamiento (HR 0,48 IC95% 0,34-0,67;  $p<0,0001$ ). Otros resultados de variables secundarias del estudio se exponen en la tabla 1.

Con un seguimiento de 16,5 meses, se obtuvo una tasa de negatividad de la enfermedad mínima residual (EMR) de 22,3% frente a 6,2%, siendo éste uno de los factores pronósticos más importantes en pacientes con MM.

Se realizó un análisis de subgrupos considerando la edad ( $\geq 75$  ó  $< 75$  años), la raza (blanca u otras), la región geográfica (europea u otras), función renal (aclaramiento de creatinina  $> 60$  ó  $\leq 65$  ml/min), función hepática basal, estadio ISS (I, II ó III), tipo de mieloma múltiple (IgG o no-IgG), riesgo citogenético y ECOG (0 ó 1-2). Los resultados de todos ellos fueron consistentes con los obtenidos en la población global, a excepción del riesgo citogenético: pueden existir diferencias entre pacientes con riesgo normal o elevado, y el beneficio no se confirma en estos últimos.

El análisis de subgrupos preespecificados de SLP la superioridad de D-VMP sobre VMP fue consistente en casi todos los subgrupos (Figura 2). Aunque parece existir un menor beneficio en los subgrupos de alto riesgo citogenético y tipo de mieloma no-IgG, la interpretación de estos resultados ha de tomarse con precaución por el pequeño número de pacientes incluidos y por la falta de

consistencia con otros estudios de daratumumab en combinación en pacientes pretratados.

**Tabla 1: Resultados adicionales de eficacia del estudio MMY3007 (13)**

	D-VMP (n=350)	VMP (n=356)
Respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP) (%)	318 (90,9)	263 (73,9)
Valor de p <sup>b</sup>	< 0,0001	
Respuesta completa estricta (RCe) (%)	63 (18,0)	35 (7,0)
Respuesta completa (RC) (%)	86 (24,6)	62 (17,4)
Muy buena respuesta parcial (MBPR) (%)	100 (28,6)	90 (25,3)
Respuesta parcial (RP) (%)	69 (19,7)	86 (24,2)
Tasa de EMR negativa (IC del 95%) <sup>c</sup> (%)	22,3 (18,0; 27,0)	6,2 (3,9; 9,2)
Odds Ratio con IC del 95% <sup>d</sup>	4,36 (2,64; 7,21)	
Valor de p <sup>e</sup>	<0,0001	

D-VMP=daratumumab-bortezomib-melfalán-prednisona; VMP=bortezomib-melfalán-prednisona; EMR=enfermedad mínima residual; IC=intervalo de confianza.

a Basado en la población por intención de tratar.

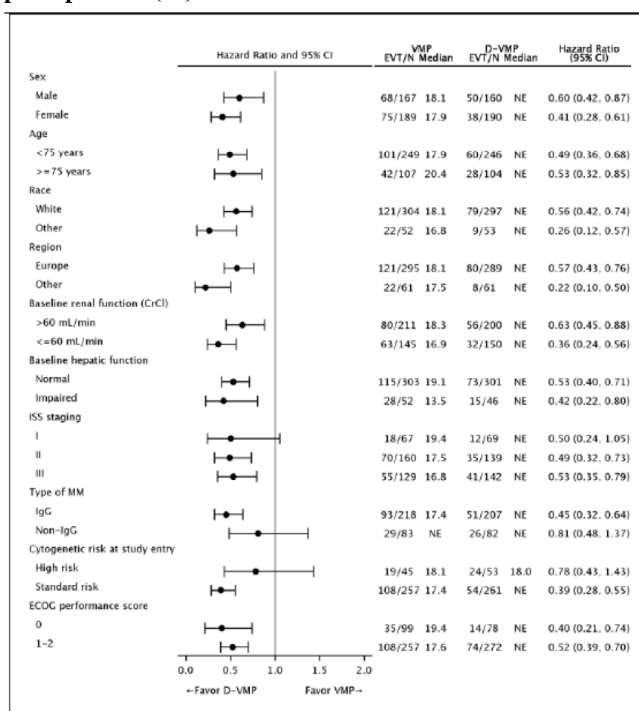
b Valor de p basado en una prueba de Chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

c Basado en un umbral de 10-5.

d Se utiliza una estimación de Mantel-Haenszel de la odds ratio común para las tablas estratificadas. Una odds ratio > 1 indica una ventaja para D-VMP.

e El valor de p se corresponde con una prueba exacta de Fisher.

**Figura 2. Análisis de subgrupos preespecificado para la variable principal SLP (15)**



## Seguridad (11)

Para evaluar la seguridad de daratumumab se han utilizado los datos obtenidos del ensayo MMY3007, donde se evaluó una cohorte de 346 pacientes tratados con daratumumab en combinación con VMP, frente a 354 pacientes en el grupo control. Se incluyen todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de cualquier medicamento incluido en el ensayo.

La mediana de duración del tratamiento con daratumumab fue de 14,74 meses.

La mayoría de los pacientes presentó algún evento adverso (EA) (96,5%), siendo el mayoritario las infecciones (66,8% con D-VMP vs 48,0% con VMP, p<0,05), principalmente infección del tracto respiratorio superior (26,3% vs 13,8%) y neumonía (15,3% vs 4,8%). También se detectaron diferencias significativas en EA como anemia (28,0% y 37,6%) y reacciones infusionales (27,7% vs NA).

Otros EA que se registraron frecuentemente fueron: neutropenia (49,7% vs 52,5%), trombocitopenia (48,8% vs 53,7%), afectación del sistema musculoesquelético (38,7% vs 32,8%), neuropatía periférica (28,3% vs 34,2%), diarrea (23,7% vs 24,6%), náuseas (20,8% vs 21,5%), tos (15% vs 7,6%), disnea (12,4% vs 4,5%), disminución del apetito (11,6% vs 13%) e hipertensión (10,1% vs 3,1%).

Respecto a los EA graves, se registraron en un 41,6% con D-VMP vs. 32,5% con VMP, siendo el más frecuente la neumonía (23,1% vs 11,9%).

Las muertes debidas a EA durante el tratamiento (TEAE, de sus siglas en inglés, definido como cualquier EA que aparece durante o tras la primera dosis del fármaco objeto de estudio o en los 30 días posteriores tras la administración de la última dosis, así como todos aquellos EA que se consideren relacionados con el tratamiento, independientemente de la fecha de inicio de los mismos), aparecieron en 14 pacientes en tratamiento con D-MVP (5,5%) vs 16 pacientes en el grupo control (5,4%).

Los EA de grado 3 y 4 fueron del 77,5% vs 77,1%, siendo los más frecuentes la neutropenia (39,9% vs 38,7%), trombocitopenia (34,4% vs 37,6%), anemia (15,9% vs 19,8%). Se encontraron diferencias entre ambos brazos en las infecciones (23,1% vs 14,7%), principalmente neumonía (11,3% vs 4%), en neuropatía periférica (1,4% vs 4,0%), y reacciones infusionales (4,9% vs NA).

Las reacciones relacionadas con la infusión (RRI) se produjeron en un 28% de los 346 pacientes que recibieron daratumumab. La mayoría de RRIs registrados fueron de grado 1 o 2, de grado 3 se documentó en un 4% y de grado 4 en un 1%. Las más frecuentes fueron disnea (7%) y calambres (6%).

No se encontraron diferencias entre ambos grupos en cuanto a síndrome de lisis tumoral (0,6% en cada grupo) ni en segundas neoplasias malignas (2,3% vs 2,5%).

Un porcentaje mayor de pacientes en el grupo D-VMP (70% frente a 63% VMP) tuvo un EA que conllevó el retraso del siguiente ciclo o la modificación de la dosis de cualquier fármaco incluido en el protocolo. En el caso de daratumumab, no se podía reducir la dosis, únicamente se podía retrasar o saltar la siguiente. Los EA que más frecuentemente conllevaron a la modificación o retraso de la siguiente dosis en ambos brazos de tratamiento fueron: trombocitopenia (20% D-VMP y 16% VMP), neutropenia (17% D-VMP y 16% VMP), neuropatía periférica (15% D-VMP y 18% VMP), neumonía (11% D-VMP y 3% VMP), infección del tracto respiratorio superior (10% D-VMP y 4% VMP), bronquitis (8% D-VMP y 3% VMP), neuralgia (6% D-VMP y 4% VMP) y diarrea (5% en ambos grupos).

El 4,9% de los pacientes tratados con D-VMP precisó la discontinuación del tratamiento, frente al 9% de los tratados con VMP. La principal causa de discontinuación del tratamiento fue EA grado 3 o 4 (4,3%).

No se observaron diferencias en lo referente a la edad, el sexo, el país o la raza. Únicamente un mayor número de EA grado 4 en mujeres (26,2% frente a 13,8% en hombres). Los pacientes con alteración de la función renal y hepática tuvieron un porcentaje mayor de EA y discontinuaciones en ambas ramas de tratamiento.

## DISCUSIÓN

El riesgo de desarrollar MM aumenta con la edad y, aunque en las últimas décadas la introducción de nuevos fármacos ha logrado incrementar el tiempo hasta progresión, el porcentaje de respuestas completas, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global, esta enfermedad sigue siendo incurable. En estos casos, la duración de la respuesta al tratamiento tiene un papel muy importante (14-17). El objetivo terapéutico es lograr la máxima respuesta posible desde el inicio, obteniendo una EMR negativa.

La elección del tratamiento se basa en la edad del paciente, su estado funcional ECOG y la presencia o no de comorbilidades. Los pacientes  $\geq 65$  o  $< 65$  años con múltiples comorbilidades o ECOG avanzado no son candidatos a recibir tratamientos agresivos con dosis altas de quimioterapia ni TAPH (2, 16). Otro factor que puede condicionar el tratamiento es la presencia de insuficiencia renal, ya que aproximadamente el 50% de los pacientes no candidatos a TAPH presentan un aclaramiento de creatinina (CICr)  $< 60$  ml/min (14).

Según la guía ESMO y la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), los esquemas de tratamiento más ampliamente extendidos para los pacientes con MMND no candidatos a TAPH son Rd, VMP y MPT (melfalán, prednisona, talidomida), aunque este último ha demostrado ser inferior en términos de SLP y SG. Estos regímenes se asocian a SLP de entre 18-24 meses y SG de 4-5 años (2, 15,16-,18).

La eficacia de VMP se evaluó en el ensayo MMY-3002 (VISTA), un ensayo fase III, aleatorizado y abierto que compara VMP vs melfalán y prednisona (MP). Se incluyeron 682 pacientes (344 recibieron VMP y 338 MP). La variable estudiada fue el tiempo hasta progresión, siendo la mediana para VMP de 24 meses frente a 16,6 meses para MP (HR 0,48;  $p < 0,001$ ). Este resultado fue independiente de la edad, sexo, raza, país, estadio de la enfermedad, niveles basales de albúmina sérica,  $\beta 2$ -microglobulina y CICr. Se obtuvo un mayor número de RP (71% vs 35%,  $p < 0,001$ ) y RC (30% vs 5%,  $p < 0,001$ ) con VMP que con MP. El porcentaje de muertes tras 16,3 meses de seguimiento fue del 13% con VMP vs el 22% con MP (HR 0,61;  $p = 0,008$ ). La SG no se alcanzó en ninguno de los dos grupos. En cuanto a la seguridad, en el grupo de bortezomib se detectaron más casos de neuropatía periférica (44% vs 5%), EA gastrointestinales grado 3 y 4 (19% vs 5%) e infecciones por virus herpes zoster (13% vs 4%). El número de EA graves también fue superior con VMP (46% vs 36%) (19).

Posteriormente, en el análisis final del ensayo VISTA, tras 5 años de seguimiento, se observó una mediana de SG de 56,4 meses con VMP frente a 43,1 meses con MP (HR 0,695;  $p = 0,00043$ ) y una mediana SLP (18,3 vs 14 meses) [HR 0,61, IC95% (0,49; 0,76)]. Los índices de SG a 5 años fueron del 46,0% frente a 34,4% respectivamente. En cuanto al desarrollo de neoplasias primarias, se detectaron más casos en pacientes tratados con VMP (6%) que con MP (4%) (20,21).

En la indicación evaluada, también está aprobada la combinación de lenalidomida con dexametasona (Rd). La eficacia de Rd se evaluó

en el estudio FIRST (MM-020), un estudio de fase III, aleatorizado y abierto, donde se comparó la terapia con Rd administrada durante 2 periodos de tiempo diferentes (hasta progresión de la enfermedad [Rd] o durante un máximo de 18 ciclos de 28 días [Rd18]) frente a la combinación MPT (melfalán 0,25 mg/kg/día por vía oral más prednisona 2 mg/kg/día por vía oral los días 1-4 de un ciclo de 42 días más talidomida 200 mg/día por vía oral los días 1-42, durante un máximo de 12 ciclos hasta progresión de la enfermedad o toxicidad intolerable), durante un máximo de 12 ciclos de 42 días para el tratamiento de MMND no candidato a TAPH. Los pacientes fueron estratificados según la edad ( $\leq 75$  años vs  $> 75$  años), el estadio (estadios I-II vs III del ISS) y región geográfica. Se incluyeron 1623 pacientes (Rd = 535, Rd18 = 541 y MPT = 547). En general, los pacientes presentaban enfermedad en estadio avanzado (41% estadio III del ISS) y el 9% tenía insuficiencia renal grave. La variable principal fue la SLP, siendo la mediana para Rd de 26 meses frente a 21 meses con Rd18 (HR 0,71; IC95% 0,61-0,83) y 21,9 meses con MPT (HR 0,69; IC95% 0,59-0,80). La tasa de SG a los 3 y 4 años fue, respectivamente, de 70% y 59% con Rd, 66% y 58% con Rd18 y de 62% y 51,7% con MPT, la diferencia no fue estadísticamente significativa entre Rd y Rd18. La TRG fue superior con Rd (75%) y Rd18 (73%) que con MPT (62%) ( $p < 0,001$ ) y la DR fue superior con Rd que con Rd18 (35 vs 22,1 meses;  $p < 0,001$ ) y mayor que con MPT (22,3 meses). La mediana del tiempo hasta la segunda línea de tratamiento también confirma los datos previos de 36,7 meses vs 28,5 y 26,7 meses con Rd, Rd18 y MPT respectivamente (22). En lo referente a la seguridad, el 85% de los pacientes con Rd presentó eventos adversos (EA) de grado 3 o 4, frente al 80% con Rd18 y al 89% con MPT. Los EA más frecuentes de los esquemas con lenalidomida fueron: diarrea (45,5%), fatiga (32,8%), dolor de espalda (32,0%), astenia (28,2%), insomnio (27,6%), exantema (24,3%), disminución del apetito (23,1%), tos (22,7%), pirexia (21,4%) y espasmos musculares (20,5%). Los EA graves observados con mayor frecuencia ( $\geq 5\%$ ) con Rd y Rd18 fueron: neumonía (9,8%) e insuficiencia renal (6,3%). Los pacientes tratados con Rd en lugar de con Rd18 presentaron mayor riesgo de desarrollar cataratas (23, 24).

Se ha publicado un análisis indirecto en el que se compararon los resultados de los brazos VMP y Rd de dos ensayos fase III (GIMEMA-MM0305 con VMP y European Myeloma Network-01 con Rd) tras 60 meses de seguimiento. Se incluyeron 257 pacientes con VMP y 222 con Rd. La variable principal fue la SLP y la secundaria SG. En general, las características basales estaban bien balanceadas entre los dos grupos de tratamiento pero se vio un porcentaje mayor de pacientes con peor ECOG y con creatinina elevada en el grupo VMP frente a un porcentaje mayor de edad avanzada en el grupo Rd. Tras el tratamiento de inducción, la TRG era superior, aunque no estadísticamente significativa, en el grupo VMP (81% vs 74%,  $p = 0,074$ ) y la tasa de RC fue superior en el grupo VMP (24% vs 3%,  $p < 0,0001$ ). Durante el periodo de seguimiento, el 63,9% de los pacientes había progresado o fallecido. Los resultados de SLP fueron favorables para VMP durante los primeros 12 meses de seguimiento, sin embargo, entre los meses 12 y 32 no se encontraron diferencias y a partir del mes 32 se observaron SLP más largas para Rd que para VMP. La SG fue similar en ambos tratamientos, siendo el HR de VMP vs Rd 0,66 (IC95% 0,4-0,97;  $p = 0,03$ ). En cuanto al perfil de seguridad, el porcentaje de muertes relacionadas con el tratamiento fue del 3% con VMP y del 4% con Rd. La tasa de discontinuaciones fue similar en ambos grupos (17% VMP, 14% Rd). El grupo VMP presentó mayor número de EA hematológicos de grado 3-4 (41% vs 29%,  $p = 0,009$ ), siendo los más frecuentes anemia (10% vs 4%,  $p = 0,031$ ) y trombocitopenia (20% vs 7%,  $p < 0,0001$ ). También fueron más frecuentes con VMP los episodios de neuropatía o neuralgia grado 3-

4 (12% vs 2%,  $p < 0,0001$ ). La tasa de EA no hematológicos fue similar en ambos grupos (25).

Sin embargo, en un meta-análisis en el que se compararon todos los ensayos clínicos aleatorizados publicados entre 1988 y 2015 para valorar la eficacia de Rd frente a VMP y a otras terapias, se obtuvieron resultados favorables para el grupo Rd frente a VMP en lo referente a la SG (HR 0,66; IC95% 0,46-0,93) y a la SLP (HR 0,70; IC95% 0,49-0,99). También se observó un menor riesgo de muerte con Rd que con VMP (HR 0,66; IC95% 0,46-0,93). En este meta-análisis no se evaluaron datos sobre la seguridad del tratamiento (26).

En otro meta-análisis publicado recientemente se evaluó la eficacia de las distintas terapias frente a un comparador común (dexametasona), en pacientes en una primera línea de tratamiento no candidatos a trasplante. Todas las opciones de primera línea incluidas en el meta-análisis reducían el riesgo de progresión o muerte en comparación con la dexametasona. Los HR oscilaron entre 0,19-0,90; sin embargo, no todos los tratamientos fueron estadísticamente significativos. Se obtuvieron resultados de SLP de HR 0,19 (IC95%: 0,08 – 0,45) para D-VMP, de HR 0,22 (IC95%: 0,10 – 0,51) para VMPT-VT, de HR 0,31 (IC95%: 0,16 – 0,59) para VRd, de HR 0,39 (IC95%: 0,20 – 0,75) para VMP y de HR 0,44 (IC95%: 0,29 – 0,65) para Rd (27). Comparado con MPT, solo D-VMP tuvo un HR estadísticamente menor para SLP (HR 0,41; IC del 95%: 0,19 a 0,91; valor de  $p < 0,05$ ) (27). El esquema de tratamiento VMP se considera un buen comparador en el estudio ALCYONE, ya que era el tratamiento estándar en pacientes con MMND no candidatos a TAPH.

El esquema de tratamiento VMP administrado en el estudio VISTA y ALCYONE, difiere en la forma de administrar bortezomib. Con la administración semanal y por vía subcutánea se reduce la incidencia y severidad de la neuropatía periférica de bortezomib (16).

Los datos de SG son aún inmaduros, y no se alcanzó la mediana de supervivencia en ninguno de los brazos de tratamiento. D-VMP ha demostrado aumentar de forma significativa la SLP respecto a VMP y se ha asociado a una reducción relativa del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte del 50%, a lo largo de todo el periodo de investigación, respecto al comparador. Además, la TRG es superior, consiguiéndose un porcentaje mayor de RC frente a VMP (42,6% vs 24,4%). En cuanto a la seguridad, D-VMP, además de presentar un porcentaje elevado de reacciones durante la infusión, se relaciona con más casos de neumonía (15,3% vs 4,8%) e infección del tracto respiratorio superior (26,3% vs 13,8%), bronquitis (14,5% vs 7,6%), tos (15% vs 7,6%), disnea (12,4% vs 4,5%) e hipertensión (10,1% vs 3,1%), aunque la tasa de discontinuación del tratamiento fue inferior con D-VMP (4,9% vs 9%).

Al no disponer de comparaciones directas ni indirectas ajustadas que comparen el tratamiento de daratumumab en combinación con VMP frente a lenalidomida en combinación con dexametasona (Rd) hasta progresión de la enfermedad en pacientes con MMND no candidatos a TAPH, es difícil determinar la mejor estrategia de tratamiento en estos pacientes, si bien los resultados obtenidos al añadir daratumumab a VMP se consideran clínicamente relevantes.

Analizando las características de la población incluida en los brazos de tratamiento D-VMP del estudio ALCYONE y Rd del estudio FIRST, se observa que son similares en algunas de ellas: los pacientes  $\geq 75$  años representaban el 30% (D-VMP) y 35% (Rd), siendo  $< 65$  años el 10% y 6%, respectivamente. En cuanto al estado funcional, el 22% de los pacientes tratados con D-VMP presentaban ECOG 0, el 52% ECOG 1 y el 26% ECOG 2, frente al 29%, 48% y 22% con Rd. En ambos grupos, el 60% de los pacientes se encontraban en estadio ISS I-II de la enfermedad y el 17% presentaba un perfil citogenético de alto riesgo. El porcentaje de

pacientes con aclaramiento de creatinina  $< 60$  ml/min fue de 43% en los tratados con D-VMP y de 50% en los tratados con Rd. En estos ensayos, ambos tratamientos mostraron un beneficio significativo en SLP, tanto D-VMP vs VMP (HR 0,50) como Rd hasta progresión vs MPT (HR 0,72), si bien hay que considerar que el comparador fue diferente (uno emplea bortezomib y el otro, talidomida). Las TRG fueron de 91% en el brazo de D-VMP y 75% en el de Rd, con un 43% y 15% de respuesta completas, respectivamente, si bien estos datos presentan las limitaciones de las comparaciones inherentes a una comparación indirecta no ajustada.

En el análisis de subgrupos del estudio ALCYONE, se observa interacción en el factor de riesgo citogenético, a pesar del bajo número de pacientes ( $n=53$ , 16,9%) incluidos con riesgo citogenético elevado (18 meses de mediana de SLP para los dos grupos), por lo que existen dudas de que los pacientes con alto riesgo citogenético se beneficien del tratamiento con D-VMP. Sin embargo, esta interacción no se observa en los estudios de las combinaciones de daratumumab en pacientes pretratados. Hay que señalar que el estudio FIRST, en primera línea, mostró también interacción en este subgrupo para la combinación Rd.

En cuanto a la seguridad, el tratamiento hasta progresión con Rd mostró un 85% de EA de grado 3-4, principalmente hematológico (28% neutropenia, 18% anemia, 8% trombocitopenia) y otros como infección (29%), problemas cardíacos (12%). Varios estudios han puesto de manifiesto la aparición de segundas neoplasias malignas asociadas al tratamiento con lenalidomida, aunque con incidencia reducida (27). En el caso de D-VMP, como ya hemos comentado, los EA de grado 3-4 fueron el 77,5%, siendo los más frecuentes la neutropenia (39,9%), trombocitopenia (34,4%), anemia (15,9%) infecciones (23,1%, principalmente neumonía, con 11,3%), así como reacciones infusionales (4,9%).

Se debe tener en cuenta que en personas mayores de 75 años el beneficio puede ser menor al combinar los tratamientos con prednisona y que la exposición al melfalán se asocia a un riesgo incrementado de mielodisplasia o leucemia aguda. En este subgrupo se debe tener precaución, así como en aquellos pacientes con Clcr  $< 60$  ml/min. En estos casos, bortezomib no precisa ajuste de dosis según filtrado glomerular, a diferencia de lenalidomida.

Bendamustina asociada a prednisona tiene indicación en primera línea del mieloma múltiple (estadio II con progresión o estadio III de Durie-Salmon), en  $> 65$  años, no candidatos a TAPH, con neuropatía clínica que impida el uso de talidomida o bortezomib, podría utilizarse en pacientes mayores con estadios avanzados de la enfermedad que no sean candidatos a trasplante y no se puedan emplear las otras alternativas disponibles. Los principales efectos adversos incluyen mielosupresión y reacciones alérgicas.

Las comparaciones entre los estudios son difíciles debido a las diferencias en las poblaciones de pacientes y la duración del tratamiento (28,29),

Otra opción utilizada en primera línea es la combinación de bortezomib con lenalidomida y dexametasona (VRd; estudio SWOG S0777), que frente a Rd mostró una SLP de 43 meses vs 30 meses y un HR en SLP de 0,712 (IC95% 0,56-0,91;  $p=0,0018$ ). Sin embargo, la población de este estudio incluyó tanto a pacientes candidatos a trasplante (69% del total en el brazo de VRd) como a no candidatos (30), por lo que puede tratarse de una población con características más favorables que en los estudios mencionados con anterioridad, si bien la mediana de SG se mantuvo sin cambios cuando se censuraron los pacientes que abandonaron el estudio con la intención de extraer o trasplantar células madre (mediana de 75 vs 64 meses  $p=0,036$ ). Una aproximación a la mejor estrategia de tratamiento en estos pacientes pasa por tener en cuenta las opciones de tratamiento tras recaída a una primera línea y la estrategia global de tratamiento para cada paciente.

## CONCLUSIÓN

En el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que no son candidatos para un trasplante autólogo, daratumumab en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP), ha obtenido mejores resultados en cuanto a supervivencia libre de progresión frente al estándar de tratamiento, bortezomib, melfalán y prednisona (VMP), con un HR 0,5;  $p < 0,0001$ , no alcanzándose la mediana de SLP en D-VMP vs 18 meses en VMP una tasa de respuesta global del 90,9% frente al 73,9% (Odds Ratio 2,31;  $p < 0,0001$ ), y una tasa de respuesta completa o mejor del 42,6% frente a 24,4% con VMP ( $p < 0,0001$ ). No se alcanzó la mediana de SG en ambos grupos de tratamiento. Dada la importante mejora de la SLP y la TRG, estos resultados se consideran relevantes para la práctica clínica, en espera de datos más maduros de SG.

En el subgrupo de pacientes de alto riesgo citogenético [definidos como aquellos con delección del cromosoma 17 del(17p53) o translocaciones t(4;14), t(14;16)], la adición de daratumumab a VMP arroja ciertas dudas de un beneficio adicional, lo que también se ha observado en el estudio pivotal de Rd en primera línea, pero no en los estudios de daratumumab en líneas posteriores. Hay que tener en cuenta que estos datos proceden de un análisis de subgrupos con importantes limitaciones, por lo que deben tomarse con cautela. Por el momento, no es posible establecer claras diferencias entre las opciones disponibles de tratamiento en este grupo de pacientes, donde la necesidad de un abordaje terapéutico puede ser más acuciante debido a su peor pronóstico.

Los eventos adversos observados estuvieron en línea con los ya conocidos para daratumumab, siendo más frecuentes con daratumumab las reacciones asociadas a la infusión del fármaco y las infecciones, principalmente respiratorias. Los eventos adversos de grado 3-4 fueron del 77,5% vs 77,1%, encontrándose diferencias frente a VMP en las infecciones (23,1% vs 14,7%), principalmente neumonía (11,3% vs 4%), en neuropatía periférica (1,4% vs 4,0%), y reacciones infusionales (4,9% vs NA). Sólo un 4,9% de los pacientes suspendió el tratamiento en el brazo D-MVP por efectos adversos. En términos generales, el perfil de seguridad de daratumumab combinado con VMP es aceptable y los efectos adversos manejables, no habiendo ninguna nueva señal de seguridad.

Con los datos disponibles y teniendo en cuenta que no se dispone de comparaciones directas con otras opciones como Rd o VRd, daratumumab en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona se considera una opción de alta eficacia para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple no candidatos a trasplante, debido a las altas tasa de negatividad de la enfermedad mínima residual (22,3% para D-VMP y 6,2% para VMP) y de respuestas completas o mejores (42,6% D-VMP vs 24,4% VMP).

La selección del tratamiento en estos pacientes debería considerar diferentes factores, entre los que se encuentran: la agresividad de la enfermedad, la situación del paciente, el riesgo de desarrollar toxicidad, la presencia o no de enfermedad extramedular, el perfil citogenético y otros factores de riesgo presentes al diagnóstico que mantienen su influencia en la recaída, así como tener en cuenta la estrategia global del tratamiento considerando las posibles líneas posteriores.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*Darzalex® ha sido financiado en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que no son candidatos a trasplante.*

*Tras conocer la decisión de financiación y precio, no se considera necesario modificar las conclusiones del informe. La selección del*

*tratamiento debe tener en cuenta los factores ya mencionados en las conclusiones, así como la eficiencia de las diversas alternativas.*

## REFERENCIAS

1. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. N Engl J Med. 2011; 364(11):1046-60.
2. 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.
3. Globocan 2012. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Disponible en: [http://globocan.iarc.fr/old/burden.asp?selection\\_pop=62968&Textp=Europe&selection\\_cancer=17270&Textc=Multiple+myeloma&pYear=13&type=0&window=1&submit=%C2%A0Execute](http://globocan.iarc.fr/old/burden.asp?selection_pop=62968&Textp=Europe&selection_cancer=17270&Textc=Multiple+myeloma&pYear=13&type=0&window=1&submit=%C2%A0Execute) (Último acceso junio de 2017).
4. Asociación Española contra el Cáncer. Disponible en: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/mielomamultiple/Paginas/incidencia.aspx> (Último acceso junio de 2017).
5. Informe de la Sociedad española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2019. Disponible en: <https://seom.org/dmccancer/wp-content/uploads/2019/Informe-SEOM-cifras-cancer-2019.pdf>.
6. Martínez\_Lopez J, Blade J, Mateos MV, Grande C, Alegre A et al. Long-term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation. Blood. 2011; 118(3):529-34.
7. Barlogie B, Mitchell A, Van Rhee F, Epstein J, Morgan GJ, Crowley J. Curing myeloma at last: defining criteria and providing the evidence. Blood. 2014; 124(20):3043-51.
8. National Institute for Health and Excellence (NICE) guidelines. Myeloma: diagnosis and management. 2016. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/resources/myeloma-diagnosis-and-management-pdf-1837394042821>. (Último acceso junio 2017).
9. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. Blood 2015; 125: 2068–2074.
10. Kumar S, Callander N, Biermann J et al. Multiple Myeloma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; 2018. Versión 1.2019. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/myeloma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf) (último acceso octubre 2018).
11. European Public Assessment Report de Darzalex® (daratumumab). Variación 11. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-ii-0011-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-ii-0011-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
12. European Public Assessment Report de Revlimid® (lenalidomida). Variación Disponible en:

- [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/revlimid-h-c-717-x-0073-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/revlimid-h-c-717-x-0073-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
13. Ficha Técnica de Darzalex® (Daratumumab). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004077/WC500207296.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004077/WC500207296.pdf) (último acceso octubre 2018).
  14. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan and prednisone for untreated mieloma (ALCYONE). *N Engl J Med* 2018;378(6):518-528
  15. Moreau P, Touzeau C. Multiple myeloma: from front-line to relapsed therapies. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015:e504-11.
  16. Moreau P, Attal M, Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood*. 2015, 125(20): 3076-3084.
  17. Moreau P1, Touzeau C1. Global Approaches in Myeloma: Critical Trials That May Change Practice *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018 May 23;(38):656-661. doi: 10.1200/EDBK\_200841
  18. Grupo Cooperativo para el Estudio de Gammapatías Monoclonales de Castilla y León. Resumen Oncoguía Mieloma Múltiple. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia 2017;v3.1.
  19. San Miguel FJ, Schlaq 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; 359:906-917.
  20. San Miguel JF, Schlaq 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.
  21. Ficha Técnica de Velcade® (Bortezomib). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/Velcade-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/Velcade-epar-product-information_es.pdf) (último acceso octubre 2018).
  22. 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;131(3):301-310
  23. 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;371(10):906-17.
  24. Ficha Técnica de Revlimid® (lenalidomida). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/Revlimid-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/Revlimid-epar-product-information_es.pdf) (último acceso octubre 2018).
  25. Gentile M, Magarotto V, Offidani M, Musto P, Bringhen S, Petrucci MT et al. Lenalidomide and low-dose (Rd) versus bortezomib, melphalan, prednisone (VMP) in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: A comparison of two prospective trials. *Am J Hematol*. 2017;92:244-250.
  26. Weisel K, Doyen C, Dimopoulos M, Yee A, Lahuerta JJ, Martin A et al. A systematic literatura review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation. *Leukemia & Lymphoma* 2017; 58(1):153-161.
  27. Hedwig M, Blommestein, et al. Efficacy Of First-Line Treatments For Multiple Myeloma Patients Not Eligible For Stem Cell Transplantation - A Network Meta-Analysis. *Haematologica* January 2019. Doi:10.3324/haematol.2018.206912
  28. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, Van der Holt B et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol*. 2012 Aug 20;30(24):2946-55.
  29. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis, *Blood* 2012; 119(1):7-15, 2012.
  30. Durie B et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnose myeloma in patients without immediate intent for autologous stem cell transplant (SWOG S0777) *Lancet* 2017; 389: 519-27.



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde**

**Comunidad Autónoma de Andalucía**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, el Foro Español de Pacientes, la Comunidad Española de Pacientes con Mieloma Múltiple y la Asociación de pacientes de Linfoma, Mieloma, Leucemia y Síndromes Mieloproliferativos han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.