

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT/V1/54/2022

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Daratumumab (Darzalex®) en combinación con Pomalidomida y Dexametasona en pacientes con Mieloma Múltiple en recidiva/refractario.

Fecha de publicación: 11 de julio de 2022

INTRODUCCIÓN

El Mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células B caracterizada por la proliferación clonal en la médula ósea de células plasmáticas que generalmente producen y secretan una paraproteína clonal que puede ser detectada en el suero o en la orina (1).

Constituye el 1%-1.8% de todos los cánceres siendo la segunda neoplasia hematológica más frecuente con una incidencia estimada en Europa de 4,5-6/10000 habitantes/año (2). 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 (3,4). En España la incidencia estimada del MM para el año 2020 es de 3198 casos (1861 en varones y 1337 en mujeres) (5).

El MM es una entidad clínica muy heterogénea que presenta característicamente daño orgánico consistente en anemia, insuficiencia renal, lesiones óseas y/o hipercalcemia. El International Myeloma Working Group (IMWG) identificó unos biomarcadores para definir un grupo de pacientes que en ausencia de daño orgánico presentan un riesgo de progresión a MM sintomático del 80% en los dos primeros años tras el diagnóstico (infiltración medular por células plasmáticas > 60%, ratio cadena ligera libre involucrada/no involucrada > 100, presencia de al menos >1 lesión focal mayor o igual a 5mm en la RNM corporal) (6) que deben ser considerados como MM sintomáticos y en los que está indicado el inicio de tratamiento.

El pronóstico del MM se puede determinar mediante el ISS (*International Staging System*), basado en los valores de albúmina y B2 microglobulina al diagnóstico y el R-ISS que incorpora los niveles de la lactato deshidrogenasa (LDH) y las alteraciones citogenéticas por FISH (deleción 17p, la t(4;14) y la t(14;16) (7). Además de los cambios citogenéticos incluidos en el R-ISS, la presencia de la t(14;20), y las ganancias y pérdidas de 1p también se asocian a un peor pronóstico en el MM (8).

El objetivo principal del tratamiento del MM, como en general de todos los tratamientos antineoplásicos, debe ser mejorar la supervivencia global (SG). Alcanzar la mayor profundidad de respuesta, especialmente alcanzar valores indetectables de Enfermedad Medible Residual negativa (EMR) medida por técnicas de citometría de flujo o moleculares de secuenciación alta sensibilidad (NGS)

impacta positivamente en la Supervivencia libre de progresión (SLP) y SG (9,10, 11).

A pesar de la mejoría significativa en los últimos años del pronóstico de esta enfermedad, con la incorporación de nuevas estrategias terapéuticas en la primera línea que incluyen inhibidores proteosómicos (IP), inmunomoduladores (IMiDs) y anticuerpos monoclonales (AcM), el MM se sigue considerando una enfermedad incurable en la que la mayoría de los pacientes recaen incluso tras haber alcanzado remisión completa (1).

La elección del mejor esquema de tratamiento en la recaída se debe realizar en base a una serie de factores como la edad, comorbilidades, estado general, tratamientos previos recibidos, tiempo hasta la progresión, así como características clínicas y biológicas de la recaída que puedan indicar mayor o menor agresividad (11).

En los últimos años, se han aprobado nuevos fármacos para el tratamiento del mieloma múltiple en recaída y/o refractario (MMRR) como carfilzomib (K), ixazomib, daratumumab (Dara) y pomalidomida (Pom). Para las recaídas más tempranas las combinaciones basadas en lenalidomida constituyen el tratamiento de elección. Sin embargo, la lenalidomida en la actualidad es un fármaco ampliamente utilizado en la primera línea (tanto en el paciente candidato a Trasplante de Progenitores hematopoyéticos (TPH) como terapia de mantenimiento post-trasplante (no tiene indicación como terapia de inducción previo al TPH) , como en el paciente mayor en combinación con dexametasona sola (Rd) o con bortezomib y dexametasona (VRd) por lo que la mayoría de los pacientes se volverán refractarios al fármaco durante el tratamiento y es necesario disponer de otras opciones terapéuticas para poder rescatar adecuadamente a este grupo de pacientes (12,13).

DARATUMUMAB (DARZALEX®) (13)

Daratumumab en combinación con pomalidomida y dexametasona ha sido autorizado en el tratamiento de pacientes adultos con MM que han recibido al menos un tratamiento previo conteniendo un IP y lenalidomida y fuesen refractarios a lenalidomida, o que han recibido al menos dos tratamientos previos que incluyan lenalidomida y un IP y hayan presentado progresión de la enfermedad durante o después del último tratamiento.

Además, daratumumab está indicado en:

- en combinación con lenalidomida y dexametasona o con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que no son candidatos a un TPH.
- en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona en pacientes con MM de nuevo diagnóstico candidatos a TPH.
- en combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona para el tratamiento de pacientes con MM que han recibido al menos un tratamiento previo.
- en monoterapia para pacientes con MM en recaída y/o refractarios que hayan recibido previamente un IP y un IMiD.
- en combinación con ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con amiloidosis sistémica de cadenas ligeras de nuevo diagnóstico.

Únicamente será objeto de este informe la indicación en combinación con pomalidomida y dexametasona.

Daratumumab se administra en inyección subcutánea (sc). La presentación de daratumumab para administración intravenosa no está autorizada en la indicación evaluada. La dosis recomendada de daratumumab es de 1800 mg sc en combinación con pomalidomida y dexametasona (ciclos de tratamiento de 4 semanas). Se administra semanalmente durante las semanas 1 a 8 (ciclos 1 y 2), cada 15 días durante otras 16 semanas (ciclos 3-6) y cada 4 semanas a partir de la semana 25 hasta la progresión de la enfermedad.

Previo a la inyección de daratumumab se deben administrar corticoides, antipiréticos y antihistamínicos para prevenir la aparición de reacciones relacionadas con la infusión (IRR).

Se debe considerar profilaxis antiviral para disminuir el riesgo de reactivación de herpes zoster (14) y medidas profilácticas antitrombóticas (Ficha Técnica de pomalidomida (4,14).

Farmacología (13)

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 k 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. 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 (15, 16, 17)

La evidencia de la eficacia de daratumumab en combinación con pomalidomida y dexametasona en el tratamiento del MM en pacientes en recaída o refractarios que hayan recibido al menos un IP y lenalidomida deriva del ensayo pivotal fase 3 MMY3013 (APOLLO).

El estudio APOLLO fue un ensayo clínico diseñado para demostrar superioridad, aleatorizado, multicéntrico, abierto, que comparó pomalidomida y dexametasona con o sin daratumumab en pacientes con MM en recaída y/o refractarios (MMRR) que habían recibido al menos una línea de tratamiento (incluyendo un IP y lenalidomida).

Se incluyeron pacientes ≥ 18 años, con MM en recaída o progresión tras la última línea de tratamiento con enfermedad medible (En MM Ig G, niveles de proteína M en suero $\geq 1,0$ g/dL, en MM subtipos Ig A, Ig D o Ig E, niveles de proteína M $\geq 0,5$ g/dL, presencia de proteína M en orina de 24 horas ≥ 200 mg o en pacientes sin enfermedad medible en suero u orina, cadenas ligeras libres (SFLC) ≥ 10 mg/dL con una ratio kappa/lambda alterada).

Los pacientes debían haber recibido al menos 1 línea de tratamiento previo incluyendo IP y lenalidomida y haber alcanzado respuesta parcial (RP) a alguna terapia previa. En aquellos pacientes que únicamente habían recibido una línea de tratamiento previo se debía objetivar progresión en el contexto o en los 60 días tras la finalización del tratamiento con lenalidomida (pacientes refractarios a lenalidomida).

Los pacientes debían tener un ECOG 0-2, recuento absoluto de neutrófilos $> 1.000/mm^3$, plaquetas $>75.000/m^3$, niveles de hemoglobina $\geq 7,5$ gr/dL (no permitida transfusión), aclaramiento de creatinina (ClCr) ≥ 30 ml/min, bilirrubina total $< 1,5$ veces el límite superior de la normalidad (LSN), y valores de ALT y AST $<2,5$ LSN.

Se excluyeron del estudio pacientes previamente expuestos a pomalidomida o anticuerpos anti CD38, diagnóstico de otra neoplasia en los 3 años previos al estudio, receptores de TPH alogénico, y TPH autólogo en las 12 semanas previas al día 1 del ciclo 1 y pacientes con afectación del sistema nervioso central. Así mismo fueron excluidos los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) $< 50\%$, infarto de miocardio los 6 meses previos al primer día de tratamiento, angina inestable, insuficiencia cardíaca NYHA clase III-IV, arritmia cardíaca grado 3 o superior y presencia en el electrocardiograma (ECG) de un QTc > 470 ms.

Los pacientes se aleatorizaron 1:1 a recibir daratumumab en combinación con pomalidomida y dexametasona frente

a pomalidomida y dexametasona. La aleatorización fue estratificada según el número de líneas de tratamiento previo (1, 2-3, > 4) y el estadio ISS (1, 2, 3).

Daratumumab se administró a dosis de 1800 mg sc o 16 mg/kg en perfusión iv (7 de 149 pacientes recibieron daratumumab iv antes de la enmienda) de forma semanal durante 8 semanas (ciclos 1 y 2), cada 15 días durante 16 semanas (ciclos 3-6) y posteriormente cada 4 semanas (ciclo 7 en adelante). En ambos brazos de tratamiento los pacientes reciben pomalidomida a dosis de 4 mg vo días 1-21 (ciclos de 28 días) y dexametasona 40 mg a la semana (20 mg para mayores de 75 años). En los días de administración del daratumumab, la dexametasona se administró previamente al mismo como parte de la premedicación a dosis de 20mg, y el resto el día posterior (salvo en >75 años). Este esquema de tratamiento se mantuvo hasta progresión o toxicidad.

Los pacientes recibían premedicación antes de la administración de daratumumab y, en caso necesario, también después para minimizar las reacciones relacionadas con la infusión y las complicaciones respiratorias.

Se permitieron retrasos y suspensiones de la dosis por motivos de seguridad.

La variable principal de eficacia fue la SLP, según los criterios del IMWG. Entre las variables secundarias se incluyeron la SG, la tasa de respuestas globales (TRG) y la profundidad de respuesta analizando la tasa de EMR negativa (calculada con una sensibilidad de 10^{-5}).

Se aleatorizaron un total de 304 pacientes, 151 al grupo de DPd, y 153 al grupo Pd. Las características demográficas y de la enfermedad eran similares en ambos grupos de tratamiento excepto el porcentaje de pacientes con ECOG de 2, siendo mayor en el grupo de pacientes que recibieron Pd (12% vs 4%). La mediana de edad era de 66 años (rango de 35 a 90), siendo el 18% mayores de 75 años. El 89% era de raza blanca, y el 53% eran varones. El 55% tenían un estado funcional ECOG de 0,37 % de 1 y un 8% de 2.

En cuanto al estadije basado en clasificación ISS, el 45% presentaba un ISS I, un 33% ISS II y un 22% estadio ISS III. El 35% de los pacientes presentaba una citogenética de alto riesgo t(4;14), t(14;16) o delección 17p (medida por FISH con punto de corte del 50% para del 17p, y 30% para t(4;14) y t(14;16)).

La mediana de regímenes previos fue de 2 (rango 1-5) con un 75% de pacientes que habían recibido 2 o 3 líneas de tratamiento previos y sólo un 11% una única línea de tratamiento previo. Un 56% habían recibido un TPH previo, 96% tratamiento con bortezomib y el 100% de los pacientes lenalidomida con un 80% refractarios a la misma y un 42% doble refractarios tanto a IP como a lenalidomida. En el grupo de pacientes que habían recibido una única línea de tratamiento, todos eran refractarios a lenalidomida y un 32,4% doble refractario a IP e IMiDs.

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

Con una mediana de seguimiento de 16,9 meses, la adición de daratumumab sc a Pd mostró una mediana de SLP de 12,4 meses en el brazo de DPd y 6,9 meses en Pd (HR 0,63; IC 95%: 0,47-0,85; p=0,0018). Los resultados de eficacia se muestran en la tabla 2 del anexo.

El análisis de subgrupos para la variable principal presenta resultados consistentes en casi todos los subgrupos de pacientes incluyendo a los subgrupos de pacientes refractarios a lenalidomida, alto riesgo citogenético, e independientemente del número de líneas previas, estadio ISS, y ECOG. Acorde a las HR reportados, el beneficio de la adición del daratumumab es más incierto en los pacientes con ISS-R 3, y en pacientes con disfunción hepática, aunque la interpretación de estos resultados está limitada por el tamaño muestral. En los pacientes refractarios a lenalidomida (100% expuestos, 79,6% refractarios) se alcanzó una SLP para DPd de 9,89 meses frente a 6,51 meses para Pd (HR 0,66; IC 95% 0,49-0,90).

La TRG del grupo de DPd fue del 68,87% y del 46,41% en el grupo de Pd (OR 2,68; IC 95% 1,65-4,35; p < 0,0001). La mediana de duración de la respuesta no se ha alcanzado para el grupo que recibe daratumumab y fue de 15,9 meses en el grupo control.

DPd también demostró una mayor tasa de RC (RC estricta (RCs) y RC) frente a Pd (24,5% vs 3,9%; OR 8,24 IC 95% 3,35-20,26; p < 0,0001). La tasa de EMR negativa (con una sensibilidad de 10^{-5}) fue del 8,6% para DPd frente al 2% para Pd (OR 4,71%; IC 95% 1,31-16,88; p=0,0102).

Los datos de SG son aún inmaduros y no se ha alcanzado la mediana para ninguna de las dos ramas en el momento del análisis de los datos (mediana de seguimiento: 16,9 meses). La tasa de supervivencia a los 18 meses era del 63,4% en el grupo Pd y del 67,3% en el grupo DPd.

Seguridad (15, 16, 17)

Los resultados de seguridad de daratumumab en combinación con pomalidomida y dexametasona derivan de los 299 pacientes tratados dentro del ensayo clínico fase 3 MMY3013 (DPd 149 y Pd 150). Adicionalmente se analizaron también los datos de los pacientes incluidos en el estudio fase 1b MMY1001 en los que se administró daratumumab en combinación con Pd (N=103) (18).

En el momento del primer corte de datos (21 de julio de 2020, mediana de seguimiento 16,9 meses) un total de 60 pacientes en el grupo DPd (40,3%) y 33 en el grupo Pd (22%) continuaban recibiendo tratamiento.

La mediana de duración de tratamiento en el estudio MMY3013 fue de 11,5 meses para los pacientes con DPd y de 6,6 meses para los pacientes con Pd. La mediana de número de ciclos recibidos fue de 12 en el grupo que recibe daratumumab frente a 7 para el grupo control.

Los efectos adversos observados fueron consistentes con los perfiles de seguridad ya conocidos de los esquemas de daratumumab en monoterapia y Pd.



Los efectos adversos más frecuentes reportados en el brazo de DPd comparado con el brazo Pd ($\geq 10\%$ en cualquier grupo, $\geq 5\%$ de diferencia entre grupos) fueron neutropenia (70,5% vs 53,3), leucopenia (26,2% vs. 12,0%), infecciones de vías respiratorias superiores (22,8% vs 16%), astenia (22,2% vs 16%), diarrea (22,1% vs 14%), neumonías (20,1% vs 12,7%), pirexia (19,5% vs. 14,0%), linfopenia (14,8% vs. 7,3%) y edema periférico (14,8% vs 7,3%).

Un 87,9% de los pacientes del grupo DPd y un 82% del grupo Pd experimentaron EA de grado 3 o más. Los EA en los que hubo más diferencias entre los grupos fueron la neutropenia (DPd 67,8% vs. Pd 50,7%), leucopenia (16,8% vs. 4,7%), neumonía (13,4% vs. 6,7%), linfopenia (12,1% vs. 3,3%) y neutropenia febril (8,7% vs. 2,7%).

La incidencia de EA graves fue del 50% en el grupo DPd y del 39,3% en el grupo Pd. Las más frecuentes fueron la neumonía (15,4% vs. 8,0%) y las infecciones de tracto respiratorio inferior (12,1% vs. 9,3%). En los pacientes de edad avanzada la incidencia de EA graves fue más alta.

En el estudio MMY3013 se reportó una incidencia de síncope $\geq 5\%$ para DPd frente a Pd (6,7% vs. 0,7%), efecto adverso no reportado en estudios previos, todos grado 2 o 3, con recuperación en todos los casos.

Las reacciones infusionales (IRR) al daratumumab subcutáneo se observaron en un 5,4% de los pacientes del grupo DPd, todas de grado 1-2 y en ningún caso fueron causa de discontinuación o interrupción del tratamiento. Se observaron un 2% de reacciones locales (en el lugar de la inyección sc) grado 1. En los pacientes del brazo DPd se observó una mayor incidencia de citopenias (DPd 84,6% vs. Pd 78,0%) y de infecciones de cualquier grado (DPd 70,5% vs. Pd 55,3%), con una tasa de infecciones grados 3/4 del 28,2% para DPd frente al 22,7% para el grupo control, siendo las más comunes de grado 3 o 4 las neumonías (13,4% vs. 6,7%) y las infecciones de vías respiratorias bajas (11,4% vs. 9,3%).

La tasa de segundas neoplasias fue similar en ambos grupos de tratamiento en el estudio MMY3013 (2% en ambos grupos) no habiéndose reportado casos en el estudio MMY1001 (18).

En el estudio MMY1001 se reportó una alta tasa de eventos hemorrágicos (25,2%) no objetivándose en el estudio MMY3013 donde la incidencia de sangrados fue similar entre ambos brazos de tratamiento (4% DPd; 6% Pd), la mayoría grado 1-2. En el brazo Pd se reportó un evento hemorrágico grado V que resultó en el fallecimiento del paciente (hemorragia cerebral). Las diferencias entre el estudio MMY1001 y el MMY3013 se deben principalmente a eventos de grado 1, y pueden ser consecuencia de las diferencias en las características de los pacientes incluidos (mediana tratamientos previos MMY1001: 4; MMY3013: 2).

La incidencia de eventos adversos con resultado fatal fue similar en ambos grupos de tratamiento, siendo del 7,4% para DPd y del 7,3% para Pd.

La tasa de discontinuaciones por toxicidad del 2% para DPd y del 3% para el brazo control.

Valoración del beneficio clínico

Para valorar el beneficio clínico de la combinación DPd se ha utilizado el formulario 2b de la escala de beneficio clínico de la ESMO (19), que aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable y no está validada en neoplasias hematológicas.

De acuerdo con dicha escala, DPd tendrían un grado 3 de beneficio por cumplir el criterio de HR < 0.65 y una ganancia en la SLP de más de 3 meses (19). No hay evidencia suficiente para afirmar que la mejoría obtenida en SLP se va a traducir en una mayor supervivencia de los pacientes.

DISCUSIÓN

A pesar de los importantes avances en el tratamiento del mieloma múltiple, y la mejoría de las estrategias terapéuticas tras la incorporación a la primera línea de los IP y los IMiDs, el MM se sigue considerando una enfermedad incurable en la que las recaídas son comunes incluso tras haber alcanzado la remisión completa (1). Además, el MM en recaída y/o refractario adquiere progresivamente mutaciones adicionales o alteraciones genéticas que aumentan la agresividad y la resistencia al tratamiento, acortándose la duración de la remisión tras las sucesivas líneas de rescate hasta un estado de refractariedad en el que ya no hay respuesta al tratamiento (20).

A lo hora de elegir el mejor esquema terapéutico para tratar la recaída son varios los factores a tener en cuenta, como los tratamientos previos recibidos, la edad, el estado general y comorbilidades, así como las características clínicas (enfermedad extramedular o no) y el perfil citogenético de la enfermedad (12). En los pacientes que alcanzaron una respuesta profunda y mantenida repetir el mismo tratamiento usado previamente puede ser una opción a considerar (en el caso de los tratamientos finitos) mientras que en aquellos pacientes con una recaída o progresión temprana es recomendable incorporar fármacos de diferente mecanismo de acción a los utilizados previamente.

El objetivo en cualquier caso es lograr el mayor control de la enfermedad y la mejor profundidad de la respuesta considerándose hoy en día que la obtención de EMR negativa impacta positivamente en el pronóstico de la enfermedad como variable subrogada de supervivencia global (9, 10, 11) aunque la posibilidad de alcanzarla disminuya a medida que avanzan las líneas terapéuticas.

La incorporación en los esquemas de primera línea de bortezomib e IMiDs (principalmente lenalidomida reduce las alternativas de rescate y hace que los pacientes



refractarios o intolerantes a ambos tengan una esperanza de vida inferior al año (21).

La adición del daratumumab a pomalidomida y dexametasona ya se valoró en el estudio fase 2 MM-014 en el que se incluyeron 112 pacientes en recaída entre 1 y 3 líneas de tratamiento previo (62.5% sólo habían recibido 1 línea de tratamiento previo) que por protocolo tenían que haber recibido lenalidomida en la última línea de tratamiento previo (75% refractarios a lenalidomida). El objetivo primario del estudio fue la tasa de respuestas globales que fue del 77% con una SLP no alcanzada tras una mediana de seguimiento de 17.2 meses (22).

En el estudio fase 3 abierto, APOLLO, la adición del daratumumab a pomalidomida y dexametasona, demostró un incremento en la SLP estadísticamente significativo y clínicamente relevante frente a Pd (SLP 12.4 vs 6.9 meses) con un HR de 0,63 (IC 95%: 0,57-0,85) (16, 17).

En este ensayo las variables secundarias apoyan los resultados obtenidos para la variable principal presentando el grupo de DPd una tasa de respuestas globales, incluida MBRP, RC y EMR negativas superiores a las alcanzadas por el grupo control. Así mismo las respuestas fueron más duraderas en los pacientes que recibieron la triple combinación. En el momento del análisis, tras una mediana de seguimiento de 16,9 meses los datos de SG eran inmaduros y no se había alcanzado la mediana en ninguna de las dos ramas de tratamiento (16).

El hecho de tratarse de un ensayo abierto podría restar validez a la variable principal SLP, aunque la existencia de un comité independiente contribuye a minimizar el riesgo.

En este estudio hay una alta representación de pacientes de pronóstico desfavorable con un 35% de pacientes con citogenética adversa (aunque no están representados los pacientes con alteraciones del cromosoma 1) y un 80% de pacientes refractarios a lenalidomida (todos los pacientes habían recibido previamente tratamiento con un IMiDs y un IP) (16).

El análisis de subgrupos para la variable principal presenta resultados consistentes en casi todos los subgrupos con el beneficio a favor de DPd obtenido en la población global incluido en pacientes con citogenética adversa, a excepción de los pacientes con R-ISS 3 en la que se obtiene un HR de 1,38 (IC 95% 0,62-3,11) por lo que el beneficio es más incierto probablemente por el menor número de pacientes analizados (n=33) y en pacientes con disfunción hepática con un HR 1,72 (IC 95% 0,84 -3,50, n=41) por lo que habría que valorar el beneficio en este grupo de pacientes de forma individual (16).

En los últimos años se han aprobado diferentes fármacos para el tratamiento de MMRR, entre ellos pomalidomida, carfilzomib, elotuzumab, daratumumab e isatuximab que pueden combinarse entre ellos o con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona según los diferentes esquemas terapéuticos. A pesar de que los nuevos ensayos clínicos fase 3 en MMRR han demostrado que la combinación de tres fármacos de diferente mecanismo de acción se asocia a una respuesta más

profunda y duradera que los dobles, éstos no están diseñados para identificar la mejor secuencia terapéutica y no se dispone de comparaciones directas entre ellos por lo que la elección de la mejor opción terapéutica hoy en día constituye un reto y es necesario valorar factores individuales.

En el estudio OPTIMISM (Fase 3 abierto) para MMRR que habían recibido entre 1 y 3 líneas de tratamiento previo, incluyendo un régimen previo con lenalidomida (70% refractarios), se incluyeron un total de 559 pacientes que fueron aleatorizados a recibir pomalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona (PomVd) frente a Vd. Con una mediana de seguimiento de 15,9 meses se demostró un aumento de SLP de PomVd frente a la rama control (11,20 meses vs. 7,10 meses. HR 0,61; IC 95% 0,49-0,77) (23). La combinación de PomVd está aprobada por la Agencia Europea del medicamento para el MMRR con al menos 1 línea de tratamiento previo (incluido tratamiento previo con lenalidomida) y está financiado por el SNS a partir de la tercera línea.

La aprobación de isatuximab (Anticuerpo monoclonal anti CD38) con pomalidomida y dexametasona para pacientes en segunda o sucesivas recaídas que han recibido IP y lenalidomida se ha realizado en base a los resultados del estudio ICARIA-MM. En este estudio (fase 3 abierto), se incluyeron un total de 307 pacientes con MMRR que habían recibido al menos 2 líneas de tratamiento previos incluyendo lenalidomida y un IP. Con una mediana de seguimiento de 1,6 meses la SLP fue de 11,5 meses para la rama que recibe la combinación triple frente a 6,5 meses para el grupo control (HR 0,596, IC 95% 0,44-0,81). La población de pacientes refractarios a lenalidomida fue del 94 y 92% respectivamente (24). Esta combinación está pendiente de la decisión de precio y financiación.

La combinación de pomalidomida y dexametasona también se ha estudiado asociada a otro anticuerpo monoclonal (elotuzumab). En el estudio ELOQUENT-3 (fase 3 abierto) se incluyeron un 95% de pacientes refractarios a lenalidomida con una mediana de 3 líneas de tratamiento previos. La combinación de elotuzumab con pomalidomida y dexametasona alcanzó una mediana de SLP de 10,3 meses vs. 4,7 meses para el grupo comparador de pomalidomida y dexametasona (HR 0.54; IC 95% 0,34-0,86) (25). Esta combinación está aprobada por la EMA para el MMRR tras al menos 2 líneas de tratamiento, pero no está financiada.

En el estudio CASTOR se comparó la eficacia de la adición de daratumumab a bortezomib/dexametasona (Vd) objetivándose un beneficio en SLP con un HR 0,39 (IC 95% 0,28-0,53) en los pacientes que recibían tratamiento de combinación frente a los pacientes que recibían Vd. Sin embargo, la mediana de SLP en el subgrupo de pacientes refractarios a lenalidomida (60 pacientes) fue de 7,8 meses (26).

La combinación del Anticuerpo monoclonal anti CD38 con carfilzomib y dexametasona también ha demostrado eficacia en los estudios fase 3 CANDOR (DKd) e IKEMA (IsaKd) con un incremento de la SLP estadísticamente



significativo, con una SLP NE para DKd frente a 15,8 meses para Kd con un HR de 0,63 y una SLP NE para IsaKd vs 19,5 meses para Kd con un HR de 0,53 estando la población refractaria a lenalidomida en ambos estudios menos representada que en los estudios basados en pomalidomida (27,28). DKd y IsaKd también están pendientes de la decisión de precio y financiación en España.

No se dispone de comparaciones directas, y como metodológicamente no es correcto realizar comparaciones no ajustadas no es posible afirmar la superioridad (o inferioridad) de la combinación de daratumumab con pomalidomida y dexametasona respecto a otros esquemas terapéuticos, pero los resultados obtenidos son los suficientemente significativos para justificar su uso en la práctica clínica en pacientes con Mieloma en recaída tras haber recibido un IP y lenalidomida, refractario a lenalidomida, o en recaída tras haber recibido al menos dos líneas de tratamiento previos.

La combinación de DPd muestra un incremento de SLP frente a Pd que se mantiene a pesar de incluir un alto porcentaje de pacientes de pronóstico adverso, aunque el porcentaje de pacientes con ECOG 2 fue mayor en el grupo control.

Con respecto al perfil de seguridad, los eventos adversos comunicados fueron consistentes respecto a los ya conocidos de los esquemas de daratumumab y pomalidomida y dexametasona de forma separada siendo las principales toxicidades la neutropenia y el aumento de las infecciones (predominantemente infecciones respiratorias) así como un aumento inesperado de síncope (>5%) sin que esto se traduzca en una mayor tasa de discontinuaciones.

Las diferencias respecto a la posología, tiempo de administración, eventos adversos e indicación, respecto a otros esquemas terapéuticos se puede observar en la tabla 1 del anexo.

CONCLUSIÓN

Daratumumab en combinación con pomalidomida y dexametasona (DPd) ha demostrado un incremento de SLP respecto a Pd con un HR de 0,63 (IC 95%: 0,47-0,85); $p=0,0018$ y una mediana de SLP de 12,4 meses en el brazo de DPd frente a 6,9 meses en el brazo de Pd. En el momento de la realización de este informe los datos de SG son aún inmaduros y no hay diferencias estadísticamente significativas pero los datos de las variables secundarias (RC, tasa de EMR negativa) son más favorables para en el grupo de pacientes que reciben el triplete (15).

No existe suficiente evidencia en relación a la secuencia óptima de tratamiento ni disponemos de ensayos clínicos comparativos entre las diferentes opciones terapéuticas aprobadas para el MMRR en la indicación estudiada, por lo que la combinación de DPd supone una alternativa de tratamiento en los pacientes con Mieloma a partir de la primera recaída que han recibido un IP y lenalidomida, o

bien son refractarios a lenalidomida y que constituyen una población de especial mal pronóstico en el que las alternativas terapéuticas son limitadas.

De forma general, en la elección del tratamiento más adecuado se tendrán que seguir considerando de forma individual factores como los tratamientos previos, la respuesta obtenida, el estado general y comorbilidades de los pacientes, así las características clínicas y biológicas de la enfermedad y las toxicidades de las diferentes opciones terapéuticas.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de no financiación para para la indicación de DARZALEX® (daratumumab) en combinación con pomalidomida y dexametasona en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo conteniendo un inhibidor del proteasoma y lenalidomida y fuesen refractarios a lenalidomida, o que han recibido al menos dos tratamientos previos que incluyan lenalidomida y un inhibidor del proteasoma y hayan presentado progresión de la enfermedad durante o después del último tratamiento.

REFERENCIAS

- 1 Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. N Engl J Med.2011;364 (11):1046-60.
- 2 Usmani SZ, Hoering A, Cavo M, et al. Clinical Predictors of long-term survival in newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma and IMWG Research Project. Blood Cancer J.2018;8:123.
- 3 Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc2016;91:101-19.
4. Asociación Española contra el Cáncer. <http://www.aecc.es/SobreElCancer>.
5. Informe de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2020. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/cifras_del_cancer_2020.pdf
6. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criterio for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 2014;15:e538-48.
7. Palumbo A, Avet-Loisea H, Oliva S et al. Revised International Staging System for multiple myeloma: a report from International Working Group. J Clin Oncol 2015;33:2863-2869.
8. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. Blood. 2016 Jun16;127 (24):2955-62.
9. Russel SJ, Rajkumar SV. Multiple Myeloma and the road to personalised medicine. Lancet Oncol. 2011; 12(7):617-619.

10. Mickhael JR, Dingli D, Roy V, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated mayo stratification of multiple myeloma and risk-adapted therapy consensus guidelines 2013. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(4):360-376.
11. Munshi NC, Avet-Loisea H, Anderson KC et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood Adv* 2020; 4 (23): 5988-99
12. Kumar Sk, Callander NS, Alsina M, et al. NCCN guidelines insights: multiple Myeloma, versión 3.2018. *J Natl ComprCancetw* 2018;16:11-20.
13. Moreau P, de Wit E. Recent progress in relapsed multiple myeloma therapy; implications for treatment decisions. *Br J Hahematol* 2017:198-218.
14. Ficha técnica Imnovid (pomalidomida). Disponible en: <http://www.ema.europa.edu>
15. Ficha técnica Darzalex (daratumumab). Disponible en: <http://www.ema.europa.edu>
16. European Public Assessment Report (EPAR) de darzalex. Diponible en : <http://www.ema.europa.eu/docs>
17. Dimopoulos M, Terpos E, Boccadoro M et al; Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial; *Lancet Oncol.* 2021 Jun;22(6):801-812
18. Chari A, Suvannasankha A, Fay JW, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood.* 2017 Aug 24; 130 (8):974-981.
19. European society for medical oncology (ESMO). Guidelines. ESMO-magnitude of clinical benefit scale: evaluation forms version 1.1. Disponible en: ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale. Evaluation Forms v1.1.
20. Egan JB, Shi C-X, Tembe W, Christoforides A, Kurdoglu A, Sinari E et al. Whole genome sequencing of multiple myeloma from diagnosis to plasma cell leukemia reveals genomic initiating events, evolution, and clonal tides. *Blood* 2012;120:1060-1066.
21. Madan S, Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA et al. Efficacy of retreatment with immunomodulatory drugs in patients receiving IMiDs for initial therapy of newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2011, 18;118(7):1763-5.
22. Siegel D, Schiller G, Samaras C, Sebag M, Berdeja J, et al. Pomalidomide, dexamethasone, and daratumumab in relapsed refractory multiple myeloma after lenalidomide treatment. *Leukemia.* 2020 Dec;34 (12):3286-3298.
23. Richardson P, Oriol A, Meral B, Liberati AM, Galli M et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISM): randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:781-94.
24. Attal M, Richardson P, Rajkumar SV, San Miguel J, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019; 394: 2096-107.
25. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for Multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2018 Nov 8: 379(19): 1811-1822.
26. Mateos MV, Sonnelveld P, Hungria V, Nooka Ak et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in patients with previously treated Multiple Myeloma: three year follow-up of CASTOR. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020. Aug;20(8): 509-518
27. Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2020;396:186-97.
28. Moreau P, Dimopoulos MA, Kwee Y, Mikhael J, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2021 Jun 19;397(10292):2361-2371.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

María Jesús Blanchard. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Ramón y Cajal.

Nodos de la red REvalMed: Nodo de Hematología Oncológica.

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, la Alianza General de Pacientes, la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia, la Comunidad Española de Pacientes con Mieloma Múltiple, el Foro Español de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.

ANEXO

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES					
Nombre	DPd	PomVd	IsaPomDex	KdD	IsaKd
Presentación	Oral y subcutáneo	Oral y subcutáneo	Intravenosa y oral	Intravenosa	Intravenosa
Posología	Daratumumab 1800 mg sc sem ciclos 1-2, quincenal 3-6, c/4 sem 7 ciclo y sucesivos Dexametasona 40 mg/semanal Pomalidomida 4 mg vo días 1-21 (ciclos 28 días)	Pomalidomida 4 mg vo 1-14 d (ciclos 21 días) Dexametasona 20 mg días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 Bortezomib sc 1,3 mg/m ² días 1, 4, 8 y 11 ciclo x 8 ciclos, después días 1 y 8 del ciclo.	Isatuximab iv 10mg/kg iv días 1, 8, 15 y 22 (ciclos 28 d) x 1 ciclo y días 1 y 15 en subsiguientes días Pomalidomida 4 mg 1-21 vo Dexametasona 40 mg semanal	Carflzomib iv 56 mg/m ² 1,2, 8,9, 15, 16 ciclos c/ 28 d. Daratumumab iv 16mg/kg sem 1-2 ciclos, quincenal 3-6 ciclos, c/ 4 sem 7 ciclo y sucesivos Dexametasona 20 mg días 1,2, 8,9, 15 y 16, y 40 mg día 22	Isatuximab 10mg/kg sem ciclo 1, quincenal ciclo 2 y sucesivos Dexametasona 20 mg días 1,2, 8,9, 15 y 16, y 40 mg día 22 Carflzomib iv 56 mg/m ² 1,2, 8,9, 15, 16 ciclos c/ 28 d
Indicación aprobada en FT o no	MMRR tras 1 L de tratamiento previo	MM RR tras al menos 1L de tratamiento y que hayan recibido lenalidomida	MMRR tras 2 líneas de tratamiento previo con IP y lenalidomida	MMRR tras 1 L de tratamiento previo	MMRR tras 1 L de tratamiento previo
Efectos adversos más frecuentes	Neutropenia Infecciones respiratorias Neumonías	Neutropenia Infecciones respiratorias Neuropatía periférica	Infecciones respiratorias Diarrea Neutropenia y anemia IRR	Trombopenia Hipertensión Arterial Infecciones IRR	Trombopenia Hipertensión Arterial Infecciones IRR
Utilización de recursos	Precisa premedicación Administración oral y sc. Menor estancia hospital día	No Precisa premedicación Tratamiento oral y subcutáneo Menor estancia en H. día	Precisa acceso venoso y premedicación	Precisa acceso venoso, premedicación, Perfusión corta	Precisa acceso venoso, premedicación, Perfusión prolongada
Conveniencia	Requiere profilaxis para ETEV	Requiere profilaxis para ETEV	Requiere profilaxis para ETEV		

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa

Tabla 2. Principales resultados de eficacia

PRINCIPALES RESULTADOS DE EFICACIA					
Variable evaluada	DPd (n=151)	Pd (n=153)	Diferencia HR / RAR (IC95%)	p	NNT (IC95%)
V.Principal Mediana SLP (meses)	12,4	6,9	HR=0,63 (0,47-0,85)	0,0018	-
Mediana SG (meses)	NE	NE	NE	-	-
Tasa de respuestas globales n (%)	104 (68,9%)	71 (46,4%)	RAR=22,4% (12,16%-33,5%)	0,0001	4 (3-8)
Tasa MDR-	13 (8,6%)	3 (2%)	RAR=6,65% (0,94%-11,71%)	0,0102	15 (9-107)