

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de daratumumab (Darzalex®) en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona en pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

IPT, 57/2021. V2

Fecha de publicación: 07 de septiembre de 2022[†]

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células plasmáticas que se suelen alojar en la médula ósea y pueden producir lesiones óseas, deterioro renal, anemia e hipercalcemia (1, 2). Representa el 1% de todos los tumores y el 10-15% de los tumores hematopoyéticos, y supone el 20% de todas las muertes por neoplasias hematológicas (3, 4). En Europa, su incidencia anual es de aproximadamente 7 casos por 100.000 habitantes y tiene una mediana de edad al diagnóstico de unos 69 años. En 2020 se prevé el diagnóstico de mieloma en 3198 personas: 1861 hombres y 1337 mujeres (5, 6).

Aunque el MM continúa siendo incurable, los avances en el tratamiento con el uso de nuevos fármacos y el melfalán a altas dosis seguido de autotrasplante de progenitores hematopoyéticos (TAPH), y la mejoría de los cuidados de soporte han permitido una mejoría en la supervivencia (3, 4, 7-11). Los principales grupos de nuevos fármacos han sido los agentes inmunomoduladores (IMiDs) derivados de la talidomida (lenalidomida, pomalidomida) y los inhibidores del proteasoma (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), empleados en combinación con corticosteroides con o sin fármacos clásicos (melfalán, ciclofosfamida, antraciclina). El fallo al tratamiento con IMiDs e inhibidores del proteasoma implica un pronóstico infausto con supervivencias alrededor de un año (12).

El primer fármaco en ser aprobado tras los inhibidores del proteasoma y los inmunomoduladores fue panobinostat, un inhibidor de histona deacetilasas, en combinación con bortezomib y dexametasona (13). Más recientemente la investigación farmacológica se ha centrado de forma preferente en la inmunoterapia, así que se han investigado numerosos anticuerpos monoclonales, entre los cuales, el primero en ser aprobado en la UE ha sido elotuzumab, seguido del anticuerpo monoclonal antiCD38 daratumumab (14,15).

Para el tratamiento inicial en pacientes candidatos a trasplante autólogo, se utilizan diversas combinaciones con bortezomib y dexametasona, incluyendo talidomida (VTd), lenalidomida (VRd), ciclofosfamida (VCd) o doxorubicina (VAd) (16). Este tratamiento es continuado con un régimen de acondicionamiento con altas dosis basado en melfalán y el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (17). A continuación, es posible una consolidación con tratamientos de baja toxicidad y corta duración para profundizar la

respuesta, y en pacientes candidatos con una respuesta adecuada está indicado un tratamiento de mantenimiento con lenalidomida (18).

A pesar de las múltiples opciones terapéuticas, la combinación óptima y la secuencia de terapia siguen siendo un desafío importante, así como el impacto en la salud física, social y emocional (miedo, ira, dolor, ansiedad, depresión, soledad, etc.) de la enfermedad y los tratamientos (19-22).

DARATUMUMAB (DARZALEX®)

Daratumumab se encuentra autorizado en las siguientes indicaciones:

- En combinación con lenalidomida y dexametasona (Rd) o con bortezomib, melfalán y prednisona (VMP) para el tratamiento de pacientes adultos con MM de nuevo diagnóstico que no son candidatos a un TAPH.
- En combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona (VTd) para el tratamiento de pacientes adultos con MM de nuevo diagnóstico que son candidatos a un TAPH.
- En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con MM que han recibido al menos un tratamiento previo.
- En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con MM en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

Únicamente la indicación en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona será objeto de este informe.

Daratumumab se administra en forma de 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, administrada conforme a la siguiente pauta posológica:

Fase de inducción:

- Semanalmente en las semanas 1 a 8 (8 dosis en total)
- Cada dos semanas en las semanas 9 a 16 (4 dosis en total)

Se detiene su administración para quimioterapia a dosis altas y TAPH.

Fase de consolidación (tras la reanudación del tratamiento después del TAPH):

- Cada dos semanas en las semanas 1 a 8 (4 dosis en total)

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.

Además, desde el 1 de noviembre de 2020, está disponible la forma de administración subcutánea. La posología es la misma que la formulación intravenosa, reduciéndose la duración de la administración, y además, las reacciones relacionadas con la administración se reducen hasta el 13% vs 34%.

Farmacología

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal (AcM) humano IgG1κ 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 (23). 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 (10, 23). Estos estudios sugieren que daratumumab puede inducir lisis de

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GC REvalMed SNS: 15 de diciembre de 2020.

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 (23).

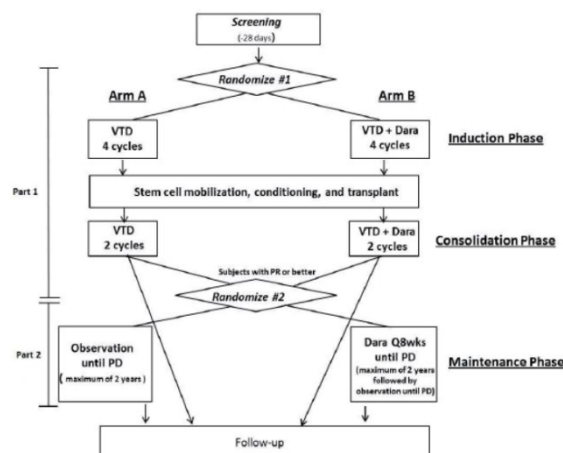
Eficacia

Los datos de eficacia de la nueva indicación objeto de este informe se obtuvieron en el ensayo clínico MMY3006 (“CASSIOPEIA”, IFM2015-01/HO131/54767414MMY3006, EUDRACT 2014-004781-15, NCT0254138) (24–26). Es un ensayo fase 3, aleatorizado (1:1), abierto, controlado con tratamiento activo (VTd), internacional, multicéntrico, diseñado en dos partes, y grupos paralelos, que incluye pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico candidatos a quimioterapia a dosis altas seguida de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH).

Los pacientes debían haber sido diagnosticados recientemente de mieloma múltiple, no haber recibido tratamiento previo y ser candidatos a recibir TAPH, no presentando complicaciones graves. El estado funcional debía ser bueno con un ECOG de 0-2, y cumplir con los siguientes valores de laboratorio: hemoglobina $\geq 7,5$ g/dl, neutrófilos $\geq 1.000/\mu\text{l}$, plaquetas $\geq 70.000/\mu\text{l}$ ($> 50.000/\mu\text{l}$ si infiltración medular superior al 50%), AST y ALT $\leq 2,5$ veces los valores superiores de normalidad, bilirrubina total $\leq 1,5$ veces el valor superior de normalidad, $\text{ClCr} \geq 40\text{ml/min/1,73m}^2$, calcio corregido $\leq 14\text{mg/dl}$ o calcio iónico $\leq 6,5\text{mg/dl}$ ($\leq 1,6\text{mmol/l}$). Se excluyeron los pacientes tratados con daratumumab u otro anticuerpo monoclonal antiCD38 previamente, los diagnosticados de amiloidosis, gammapatía monoclonal de significado incierto, mieloma quiescente, plasmocitoma solitario, macroglobulinemia de Waldenström u otras gammapatías con paraproteína IgM, así como los tratados sistémicamente o con TAPH antes o en el momento de la inclusión por una discrasia de células plasmáticas, permitiéndose solo el tratamiento emergente con un curso corto de dexametasona a 40mg/día durante 4 días o dosis equivalentes. También se excluyeron pacientes con EPOC y asma, diagnóstico de otros tumores en los 10 años previos a la aleatorización, y pacientes con enfermedades psiquiátricas o autoinmunes sistémicas, así como pacientes con neuropatía periférica o dolor neuropático.

Los pacientes fueron aleatorizados al inicio del estudio a recibir DVTd o VTd durante 4 ciclos (fase de inducción) antes del trasplante, y 2 ciclos en la fase de consolidación. Posteriormente, en la segunda parte, fueron realeatorizados en dos grupos: observación o daratumumab en mantenimiento durante 2 años (Figura 1).

Figura 1. Flujo de pacientes



La aleatorización se equilibró mediante bloques permutados de 4, y los criterios de estratificación fueron la localización del centro (grupo francés IFM vs. grupo Belga-Holandés HOVON), ISS I, II o III (*International Staging System*), y el riesgo citogenético (presencia o ausencia de del17p o t[4;14]).

La segunda aleatorización se realizó usando como criterios el tipo de tratamiento de inducción y la profundidad de la respuesta al tratamiento de inducción / consolidación.

Todos los pacientes recibieron hasta cuatro ciclos de inducción pretrasplante de 28 días y dos ciclos de consolidación postrasplante de 28 días con VTd según el esquema:

- Bortezomib (subcutáneo o intravenoso) 1,3mg/m² dos veces a la semana durante 2 semanas (días 1, 4, 8, 11) de cada ciclo
- Talidomida (oral) 100mg al día en cada ciclo
- Dexametasona (oral o iv) 40mg los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 de los ciclos 1 y 2, y 40mg los días 1 y 2 de los ciclos de inducción 3 y 4, y 20mg los días siguientes (8, 9, 15, 16) de los ciclos 3 y 4. Dexametasona 20mg se administró los días 1, 2, 8, 9, 15, 16 en los ciclos 5 y 6 de la fase de consolidación; en caso de corresponder la administración de daratumumab el mismo día, la dexametasona se administró como premedicación por vía iv.

Los pacientes del grupo DVTd, recibieron daratumumab a 16mg/kg de peso corporal como infusión iv en el esquema habitual:

- semanalmente las semanas 1 a 8 (total de 8 dosis),
- quincenalmente las semanas 9 a 16 (total de 4 dosis),
- y tras el TAPH quincenalmente las semanas 1 a 8 (total de 4 dosis adicionales).

En la segunda parte del ensayo, los pacientes que alcanzaron una respuesta parcial o una mejor respuesta al día 100 post TAPH fueron aleatorizados a un grupo de observación o terapia de mantenimiento con daratumumab (6 mg/kg) cada 8 semanas hasta progresión de la enfermedad o hasta un máximo de 2 años.

El propósito del ensayo en su primera parte fue demostrar la eficacia de la adición de daratumumab a VTd en el tratamiento de inducción y consolidación, mientras que la segunda parte evaluó daratumumab en monoterapia como tratamiento de mantenimiento. El objetivo primario en la primera parte fue determinar si la adición de daratumumab aumentaba la proporción de pacientes que alcanzaban respuesta completa estricta (RCe) tras completar el tratamiento de consolidación, mientras que en la segunda parte se analizó el efecto del mantenimiento con daratumumab en la supervivencia libre de progresión (SLP) tras el TAPH y la

consolidación. Actualmente, el mantenimiento con daratumumab en estos pacientes no está incluido en ficha técnica, por lo que en este informe solo se abordarán los resultados de la primera parte del ensayo clínico.

La variable de eficacia principal del estudio fue la proporción de pacientes que alcanzaban RCe a los 100 días postrasplante. Como variables secundarias, se midió la proporción de pacientes con enfermedad mínima residual (EMR) negativa a los 100 días postrasplante, la proporción de pacientes que obtienen RC o mejor (RCe) después de la consolidación y resultados tras la primera aleatorización (primera parte del estudio): SLP1 y SG1.

Se aleatorizaron 1085 pacientes, evaluables según intención de tratar, 542 al grupo VTd y 543 al grupo DVTd. 1074 pacientes recibieron al menos una dosis de tratamiento. Las características clínicas y demográficas de ambos grupos era similares: edad mediana 58 años (rango 22 – 65), mediana de tiempo desde el diagnóstico 0,9 meses (rango 0,2 – 22,9), estadio ISS III 165 pacientes (15,2%), t(4;14) presente en un total de 104 pacientes (10,4%), del17p en 81 (8,1%). Se consideraron pacientes de riesgo estándar (sin análisis citogenético) al 7,6% en D-VTd y 7,4% en VTd.

Con una mediana de seguimiento de 18,8 meses (rango 0 – 32,2), 461 pacientes en el grupo DVTd (85%), y 437 pacientes (81%) en el grupo VTd habían completado los 4 ciclos de inducción y los 2 de consolidación, y 489 pacientes (90%) y 484 (89%) respectivamente, se habían sometido a TAPH.

Un total de 157 pacientes (29%) del grupo DVTd, y 110 (20%) del grupo VTd alcanzaron una RCe después de la consolidación (*odds ratio* OR 1,6, intervalo de confianza IC 95% 1,21 – 2,12; $p = 0,0010$). La proporción de pacientes con RC o mejor fue significativamente superior en el grupo DVTd vs. VTd: 211 (39%) frente a 141 (26%) ($p < 0,0001$). También fue superior el esquema DVTd considerando la proporción de pacientes con MBRP o mejor: 453 (83%) vs. 423 (78%) ($p = 0,024$). Los resultados se muestran en la tabla 1.

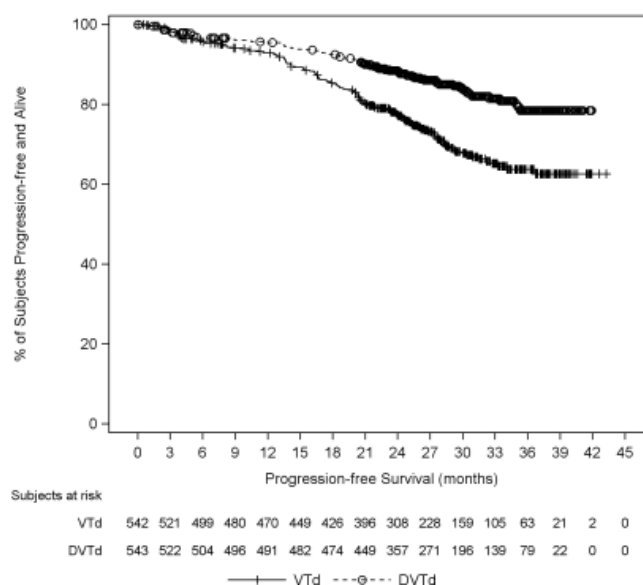
El análisis preespecificado por subgrupos para el objetivo primario mostró que estos resultados eran consistentes en todos los subgrupos menos en los pacientes con perfil citogenético de alto riesgo o con estadio ISS III.

Aunque en el momento del análisis tras la primera aleatorización, la mediana de SLP no se había alcanzado en ninguno de los dos grupos, se observan diferencias estadísticamente significativas de DVTd frente a VTd (HR 0,47, IC 95% 0,33 – 0,67, $p < 0,0001$), (figura 2). Estos resultados son consistentes con el análisis tras la segunda aleatorización, si bien la SLP puede verse afectada por el empleo o no de mantenimiento tras la fase de inducción/trasplante/consolidación.

Se produjeron un total de 45 eventos de progresión de la enfermedad en el grupo DVTd frente a 91 eventos en el grupo VTd, siendo la probabilidad de SLP a 18 meses de 93% (IC 95%: 90 – 95) vs. 85% (IC 95%: 81 – 88%) respectivamente. En el análisis de tiempo hasta el evento se registraron 118 eventos en total: 42 (8%) de 543 pacientes en el grupo DVTd, vs. 76 (14%) de 542 paciente en el grupo VTd (HR 0,52, IC 95%: 0,36 – 0,76, $p = 0,0006$).

El análisis de subgrupos según la respuesta mostró que la consecución de RCe se asoció a una SLP mayor, y estas mejoras resultaron consistentes para todas las características basales en el análisis de subgrupos preespecificado.

Figura 1. SLP según grupo de tratamiento



La mediana de SG desde la primera aleatorización no se había alcanzado en ninguno de los dos grupos de tratamiento independientemente de la segunda aleatorización, si bien estos datos no son maduros: HR 0,43, IC 95% 0,23 – 0,80).

La proporción de pacientes con EMR negativa tras la consolidación fue superior en el grupo DVTd: 346 (64%) de 543 vs. 236 (44%) de 542, $p < 0,0001$ determinada por citometría de flujo multiparamétrica; 210 (57%) de 371 vs. 134 (37%) de 364, $p < 0,0001$ determinada por secuenciación de nueva generación (NGS). Un análisis post-hoc mostró que la proporción de pacientes con EMR negativa y RC o mejor fue superior en el grupo DVTd frente a VTd, 183 (34%) vs. 108 (20%), $p < 0,0001$, así como la proporción de pacientes con EMR negativa y MBRP o mejor, 338 (62%) vs. 231 (43%), $p < 0,0001$ (24).

Tabla 1. Resumen de respuestas y EMR en día +100 post TAPH (ver al final del documento)

Seguridad

Un total de 14 muertes tuvieron lugar en el grupo DVTd y 32 en el grupo VTd. En ambos grupos, los efectos adversos más frecuentes ($\geq 20\%$) de cualquier grado fueron la neuropatía periférica, estreñimiento, astenia, edema periférico, náuseas, neutropenia, pirexia, parestesias, y trombocitopenia. Los efectos adversos grado 3 o 4 más frecuentes (en más del 10% de pacientes de cada grupo) fueron neutropenia, linfopenia, estomatitis, y trombocitopenia.

Los eventos adversos graves sucedieron en 251 pacientes (47%) del grupo DVTd y en 255 pacientes (47%) del grupo VTd. En ambos grupos, los más comunes ($\geq 3\%$ de pacientes en cualquiera de los grupos) fueron la neutropenia (21 pacientes [4%] en el grupo DVTd, 8 pacientes [1%] en el grupo VTd), neumonía (19 [4%] y 9[2%]), pirexia (15 [3%] y 23 [4%]), y embolismo pulmonar (8 [1%] y 20 [4%]).

La interrupción del tratamiento debido a efectos adversos fue similar en ambos grupos: 40 (7%) pacientes en el grupo DVTd y 45 (8%) en el grupo VTd. Se comunicaron 1 muerte debida a eventos adversos en el grupo DVTd y 9 muertes en el grupo VTd.

Las infecciones de cualquier grado fueron más frecuentes en el grupo DVTd (351 [65%] de 536 pacientes) que en VTd (306 [57%] de 538), pero las infecciones de grado 3 o 4 fueron similares en ambos grupos (118 [22%] vs. 105 [20%]). Seis pacientes tuvieron que suspender el tratamiento con daratumumab (1%) por infecciones relacionadas con el tratamiento.

Las reacciones infusionales por daratumumab ocurrieron en 190 (35%) de 536 pacientes, fundamentalmente en la primera infusión (144 [27%]), con 10 (2%) en la segunda, y 62 (12%) en la siguientes (de estas últimas, 50 [11% de 466 pacientes] sucedieron en la primera infusión después del TAPH). La mayoría fueron leves, pero 17 fueron de grado 3 (3%), y 2 (<1%) de grado 4.

Se comunicaron 10 (2%) segundas neoplasias primarias en el grupo DVTd, y 12 (2%) en el grupo VTd.

La proporción de pacientes que pudieron recibir TAPH no difirió en ambos grupos, ni la proporción de pacientes que consiguió la reconstitución hematopoyética.

DISCUSIÓN

Los esquemas de tratamiento para pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico candidatos a TAPH recomendados en las guías clínicas de la SEHH, EMN, ESMO, o la NCCN son bortezomib, talidomida, dexametasona (VTD), o los regímenes no aprobados por EMA bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRD), o variaciones de los anteriores con ciclofosfamida (VCD) o adriamicina (PAD) (16, 17, 27–30). Lenalidomida se emplea como tratamiento de mantenimiento después del TAPH por su beneficio en SG y SLP (31). En otras indicaciones, daratumumab ha demostrado beneficio clínico en términos de reducción de riesgo de progresión o muerte, así como en el aumento de la proporción de pacientes que alcanzan respuestas profundas (EMR negativa) empleado como tratamiento de rescate o en primera línea para pacientes no candidatos a trasplante (32–37).

Daratumumab en combinación con talidomida y dexametasona (DVTd) ha mostrado en el estudio MMY3006 – CASSIOPEIA mejores resultados que uno de los estándares de tratamiento en nuestro medio, VTd, en el objetivo primario de tasa de RCe en el día 100 después del TAPH: 157 (29%) de 543 pacientes frente a 110 (20%) de 542, OR 1,60, IC 95% 1,21 – 2,12, $p = 0,001$. Además, se observó un efecto significativo sobre la tasa de EMR negativa a favor del esquema DVTd: 63,7% vs. 43,5% (OR 2,27, $p < 0,0001$). La SLP fue mayor en el brazo DVTd, con un HR de 0,47 (IC 95% 0,33 – 0,67, $p < 0,0001$). La SG no difirió entre ambos grupos de tratamiento en el momento del análisis con una mediana de tiempo de seguimiento de 18,8 meses.

Ante los resultados obtenidos en la tasa de RCe, RC, EMR negativa y en SLP, se considera que existe un beneficio relevante, en espera de datos más maduros de supervivencia global. Según meta-análisis de otros tratamientos previos, se ha comprobado que la profundidad de la respuesta después del TAPH en el mieloma múltiple es un factor predictivo de resultados favorables a largo plazo para la SLP (38–40). Sin embargo, al probar un nuevo tratamiento como daratumumab, y teniendo en cuenta que la SLP y SG pueden verse afectadas por el mantenimiento, así como por la posibilidad de tratamientos posteriores tras la recaída en el caso de la SG, el beneficio en supervivencia global y libre de progresión debe confirmarse.

En la parte 2 del ensayo pivotal de daratumumab, los pacientes que obtienen al menos RP se aleatorizan a observación o mantenimiento con daratumumab. Esta segunda aleatorización podría distorsionar la SLP, ya que estaría condicionada por el tratamiento que reciba el paciente en la parte 2. Es difícil valorar el impacto aislado conseguido con daratumumab tras la parte 1 (inducción+consolidación). Los resultados actualizados en la SLP,

donde fueron censurados los pacientes que recibieron tratamiento de mantenimiento con daratumumab, parecen ser consistentes con los obtenidos en el primer análisis (HR:0,50; IC95%:0,34-0,75, $p=0,0005$). Sin embargo, hay que tener en cuenta que este escenario no se corresponde con la práctica clínica actual, que habría empleado lenalidomida en mantenimiento, prolongando considerablemente la SLP. En consecuencia, no es posible asegurar un beneficio relevante sobre la práctica clínica actual basándonos en los resultados de SLP o SG del estudio pivotal.

Los eventos adversos fueron los esperados teniendo en cuenta los datos de los dos ensayos anteriormente referidos. Se comunicó una mayor incidencia de infecciones, aunque no a expensas de infecciones graves de grado 3 o 4, que fueron del 22% y 20% respectivamente para el grupo DVTd vs. VTd. La incidencia de efectos adversos graves de cualquier tipo fue también similar en ambos grupos, del 47,4% vs. 46,8%. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento con diferencias iguales o superiores al 5% en el grupo DVTd fueron las náuseas (30,2% vs. 24,2%), neutropenia (29,3% vs. 16,5%), trombocitopenia (20,3% vs. 13,6%), linfopenia (18,5% vs. 12,5%), tos (17,2% vs. 10,4%). Las suspensiones de tratamiento por efectos adversos relacionados con el mismo fueron similares en ambos grupos: 40 (7,5%) en el grupo DVTd vs. 45 (8,4%) en el grupo VTd. Se comunicó una muerte relacionada con un evento adverso en el grupo DVTd (parada cardíaca, no relacionada con el tratamiento del estudio) y 9 muertes en el grupo VTd. En términos generales, el perfil de seguridad de daratumumab combinado con VTd es aceptable y los efectos adversos manejables y conocidos (citopenias e infecciones), no habiendo ninguna nueva señal de seguridad.

El régimen con daratumumab no se ha comparado con otros regímenes actualmente utilizados, como VRd (41). Este régimen presentó un 45,2% de EMR negativa tras la consolidación en un estudio descriptivo y sustituye la toxicidad de talidomida por la de lenalidomida. Si bien ambos son moduladores estructuralmente relacionados, difieren en el perfil de seguridad; menos neurotóxico pero con mayor toxicidad hematológica para lenalidomida (42). Recientemente se han publicado en línea los resultados del ensayo clínico GRIFFIN (43), aleatorizado, multicéntrico, fase 2, controlado con tratamiento activo, y de diseño similar en cuanto a programa terapéutico analizando la adición de daratumumab al esquema VRd (bortezomib, lenalidomida, dexametasona), aprobado en Estados Unidos para el tratamiento del mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes candidatos a TAPH. Los resultados tras la consolidación post TAPH, en cuanto a RCe son de 42,4% vs 32,0%; odds ratio, 1,57; IC 95% 0,87-2,82; $p = 0,068$ (unilateral); SLP: 95,8% (DVRd) y 89,8% (VRd) y la EMR negativa fue de 51,0% vs. 20,4%; $p < 0,0001$. En cuanto al perfil de seguridad, se observan tasas de infección algo mayores en el grupo DVRd pero sin diferencias en cuanto a infecciones graves. El esquema VRd no está aprobado para la indicación planteada.

CONCLUSIÓN

En el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son candidatos a trasplante autólogo, daratumumab en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona (DVTd), alcanzó una tasa de respuesta completa estricta evaluada en el día +100 post consolidación con TAPH del 28,9% vs. 20,3% en VTd (OR 1,60 (IC95% 1,21 – 2,12). Datos actualizados proporcionados posteriormente son sensiblemente superiores: 54,3% vs. 42,1%, OR 1,66 IC 95% 1,30 – 2,11, $p < 0,0001$.

También se documentó beneficio en los principales objetivos secundarios del estudio: EMR negativa por citometría de flujo 346 (63,7%) de 543 vs. 236 (43,5%) de 542, OR 2,27, IC 95% 1,78 – 2,90 $p < 0,0001$; EMR negativa por NGS 210 (57%) de 371 vs. 134 (37%) de 364, $p < 0,0001$; RC o mejor 211 (38,9%) frente a 141

(26%) OR 1,82, IC 95% 1,40 – 2,36 $p < 0,0001$. Aunque los resultados no son del todo maduros, ha conseguido beneficio en SLP frente a VTd (HR 0,47, IC 95% 0,33 – 0,67). En SG los resultados son aún inmaduros y deberán actualizarse considerando el impacto de la segunda aleatorización para el tratamiento de mantenimiento con daratumumab en la parte 2.

Los resultados se consideran consistentes en todos los grupos previamente especificados. Los datos actualizados con una mediana de seguimiento de 29,2 meses, con y sin ajuste por la segunda aleatorización del estudio para la parte 2, son consistentes en cuanto a RCe, RC o mejor, SLP, EMR negativa y TP.

En términos de seguridad, la adición de daratumumab a VTd conduce a una incidencia significativamente mayor de eventos hematológicos grado 3-4 (tales como neutropenia y linfopenia), sin acompañarse de mayor frecuencia de infecciones graves ni interrupciones de tratamiento.

Por tanto, la adición de daratumumab a VTd conduce a un aumento significativo en la SLP y la tasa de RCe, con un incremento en la toxicidad hematológica, con la incertidumbre de si este beneficio se traduce en un aumento en la supervivencia global, y sin que se haya comprobado su eficacia usando lenalidomida en mantenimiento (tratamiento estándar), ni se haya comparado con otras opciones como la combinación de bortezomib, lenalidomida y dexametasona. Su introducción supondría un beneficio clínico difícil de cuantificar a largo plazo con los datos disponibles, y por el momento, puede ser considerado como una opción adicional a las ya existentes en primera línea para pacientes candidatos a trasplante. La selección del tratamiento debe tener en cuenta, además del balance beneficio/riesgo más adecuado para cada caso, teniendo en cuenta la edad, posibles comorbilidades y nivel de riesgo citogenético, las posibles estrategias posteriores en caso de recaída.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para la indicación de DARZALEX® (daratumumab) en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

La elección entre DARZALEX® (daratumumab) en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014 Nov;15(12):e538-548.
2. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia.* 2009 Jan;23(1):3-9.
3. Swerdlow S, Campo E. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues World Health Organization Classification of Tumours [Internet]. 4th ed. Lyon; 2017 [cited 2020 Apr 28]. Available from: <https://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?sesslan=1&codlan=1&codcol=70&codcch=24002>
4. IARC - WHO. CANCER FACT SHEETS (2018) [Internet]. [cited 2020 Apr 28]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/home>
5. Myeloma - Cancer Stat Facts. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. National Cancer Institute (NCI. NIH. 2020) [Internet]. SEER. [cited 2020 Dec 4]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>
6. Cifras del cáncer en España | SEOM - Día Mundial del Cáncer 2020 [Internet]. SEOM | Día Mundial del Cáncer 2020. [cited 2020 May 26]. Available from: <https://seom.org/dmccancer/cifras-del-cancer/>
7. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood.* 2008 Mar 1;111(5):2516-20.
8. Kristinsson SY, Landgren O, Dickman PW, Derolf AR, Bjorkholm M. Patterns of Survival in Multiple Myeloma: A Population-Based Study of Patients Diagnosed in Sweden From 1973 to 2003. *J Clin Oncol.* 2007 May 20;25(15):1993-9.
9. Kristinsson SY, Anderson WF, Landgren O. Improved long-term survival in multiple myeloma up to the age of 80 years. *Leukemia.* 2014 Jun;28(6):1346-8.
10. Ocio EM, Richardson PG, Rajkumar SV, Palumbo A, Mateos MV, Orłowski R, et al. New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the International Myeloma Working Group (IMWG). *Leukemia.* 2014 Mar;28(3):525-42.
11. Turesson I, Bjorkholm M, Blimark CH, Kristinsson S, Velez R, Landgren O. Rapidly changing myeloma epidemiology in the general population: Increased incidence, older patients, and longer survival. *Eur J Haematol.* 2018 Apr 20;
12. Kumar SK, Dimopoulos MA, Kastritis E, Terpos E, Nahi H, Goldschmidt H, et al. Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study. *Leukemia.* 2017;31(11):2443-8.
13. Richardson PG, Hungria VTM, Yoon S-S, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: outcomes by prior treatment. *Blood.* 2016 Feb 11;127(6):713-21.
14. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2015 Sep 24;373(13):1207-19.
15. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2016 Apr 9;387(10027):1551-60.
16. Moreau P, Miguel JS, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology.* 2017 Jul 1;28:iv52-61.

17. Moreau P, Attal M, Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood*. 2015 May 14;125(20):3076–84.
18. Informe de Posicionamiento Terapéutico de lenalidomida (Revlimid®) en mantenimiento en mieloma múltiple. IPT, 17/2018. V1. AEMPS, 24/4/2018. Disponible: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informacionPublicos/docs/IPT-lenalidomida-Revlimid-mantenimiento-mieloma-multiple.pdf> [acceso: 13/10/2020].
19. Zaleta AK, Miller MF, Olson JS, Yuen EYN, LeBlanc TW, Cole CE, et al. Symptom Burden, Perceived Control, and Quality of Life Among Patients Living With Multiple Myeloma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(8):1087–95.
20. Chakraborty R, Majhail NS. Treatment and disease-related complications in multiple myeloma: Implications for survivorship. *Am J Hematol*. 2020;95(6):672–90.
21. Barre PV, Padmaja G, Rana S, Tiamongla null. Stress and Quality of Life in Cancer Patients: Medical and Psychological Intervention. *Indian J Psychol Med*. 2018 Jun;40(3):232–8.
22. Basch E, Geoghegan C, Coons SJ, Gnanasakthy A, Slagle AF, Papadopoulos EJ, et al. Patient-Reported Outcomes in Cancer Drug Development and US Regulatory Review: Perspectives From Industry, the Food and Drug Administration, and the Patient. *JAMA Oncol*. 2015 Jun;1(3):375–9.
23. European Public Assessment Report (EPAR) de Darzalex®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_en.pdf [Internet]. European Medicines Agency. [cited 2020 Aug 9]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/darzalex>
24. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019 06;394(10192):29–38.
25. EUDRA CT Clinical Trials Register 2014-004781-15. IFM2015-01/HO131/54767414MMY3006 [Internet]. [cited 2020 Jul 21]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-004781-15/FR>
26. A Study to Evaluate Daratumumab in Transplant Eligible Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 Jul 15]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02541383>
27. Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, Gay F, Wäsch R, Morgan G, et al. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2014 Feb;99(2):232–42.
28. Moreau P, Touzeau C. Multiple Myeloma: From Front-Line to Relapsed Therapies. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2015 May 1;(35):e504–11.
29. Hematología del Mieloma 2020. Versión 4.1. Grupo de Estudio de Gammopatías Monoclonales de Castilla y León [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 5]. Available from: <https://www.sehh.es/images/stories/recurros/2020/09/27/hematologia-MM-2020-V4-1.pdf>
30. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. Version 4, 2020 [Internet]. [cited 2020 May 24]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf
31. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2017 Jul 25;JCO2017726679.
32. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016 Aug 25;375(8):754–66.
33. 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.
34. Mateos M-V, 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.
35. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, Avet-Loiseau H, Mark TM, Spicka I, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica*. 2018;103(12):2079–87.
36. Dimopoulos MA, San-Miguel J, Belch A, White D, Benboubker L, Cook G, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. *Haematologica*. 2018;103(12):2088–96.
37. 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*. 2020 Jul;34(7):1875–84.
38. Chakraborty R, Muchtar E, Kumar SK, Jevremovic D, Buadi FK, Dingli D, et al. Impact of Post-Transplant Response and Minimal Residual Disease on Survival in Myeloma with High-Risk Cytogenetics. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Apr;23(4):598–605.
39. van de Velde H, Londhe A, Ataman O, Johns HL, Hill S, Landers E, et al. Association between complete response and outcomes in transplant-eligible myeloma patients in the era of novel agents. *Eur J Haematol*. 2017 Mar;98(3):269–79.
40. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, Owen RG, Child JA, Thakurta A, et al. Association of Minimal Residual Disease With Superior Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017 Jan 1;3(1):28–35.
41. Rosiñol L, Oriol A, Rios R, Sureda A, Blanchard MJ, Hernández MT, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous



transplant in multiple myeloma. Blood. 2019 17;134(16):1337–45.

42. Mateos M-V. Management of treatment-related adverse events in patients with multiple myeloma. Cancer Treat Rev. 2010 May;36 Suppl 2:S24-32.
43. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach JP, Sborov DW, Reeves B, Rodriguez C, et al. Daratumumab, Lenalidomide, Bortezomib, & Dexamethasone for Transplant-eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: GRIFFIN. Blood. 2020 23;

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

Jesús Martín Sánchez

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Asistencial de Zamora. SACyL

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia y la Comunidad Española de Pacientes con Mieloma Múltiple han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC de REvalMEd SNS.

**Tabla 1. Resumen de respuestas y EMR en día +100 post TAPH**

	VTd		Induction/ASCT/Consolidation DVTd		Odds Ratio (95% CI) ^a	P-value ^b
	n (%)	95% CI for %	n (%)	95% CI for %		
Analysis set: intent-to-treat	542		543			
Response category						
Stringent complete response (sCR)	110 (20.3%)	(17.0%, 23.9%)	157 (28.9%)	(25.1%, 32.9%)		
Complete response (CR)	31 (5.7%)	(3.9%, 8.0%)	54 (9.9%)	(7.6%, 12.8%)		
Very good partial response (VGPR)	282 (52.0%)	(47.7%, 56.3%)	242 (44.6%)	(40.3%, 48.9%)		
Partial response (PR)	64 (11.8%)	(9.2%, 14.8%)	50 (9.2%)	(6.9%, 12.0%)		
Stable disease (SD)	15 (2.8%)	(1.6%, 4.5%)	10 (1.8%)	(0.9%, 3.4%)		
Progressive disease (PD)	25 (4.6%)	(3.0%, 6.7%)	20 (3.7%)	(2.3%, 5.6%)		
Not evaluable (NE)	15 (2.8%)	(1.6%, 4.5%)	10 (1.8%)	(0.9%, 3.4%)		
Stringent complete response (sCR)	110 (20.3%)	(17.0%, 23.9%)	157 (28.9%)	(25.1%, 32.9%)	1.60 (1.21, 2.12)	0.0010
CR or better (sCR + CR)	141 (26.0%)	(22.4%, 29.9%)	211 (38.9%)	(34.7%, 43.1%)	1.82 (1.40, 2.36)	<0.0001
VGPR or better (sCR + CR + VGPR)	423 (78.0%)	(74.3%, 81.5%)	453 (83.4%)	(80.0%, 86.5%)	1.41 (1.04, 1.92)	0.0239
Overall response (sCR+CR+VGPR+PR)	487 (89.9%)	(87.0%, 92.3%)	503 (92.6%)	(90.1%, 94.7%)	1.41 (0.92, 2.16)	0.1085

Key: VTd = bortezomib (VELCADE) + thalidomide + dexamethasone; DVTd = daratumumab + bortezomib (VELCADE) + thalidomide + dexamethasone.

Key: CI = exact confidence interval.

^a Mantel-Haenszel estimate of the common odds ratio for stratified tables is used. The stratification factors are site affiliation, ISS stage and cytogenetic risks.

^b P-value from the stratified Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test.

Note: Response was assessed by computerized algorithm, based on International Uniform Response Criteria Consensus Recommendations.

Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominator