

Informe de Posición de la SEHH

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

Introducción

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

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

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

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

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

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

Daratumumab, lenalidomida y dexametasona (DRd)

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

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

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

Farmacología

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

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

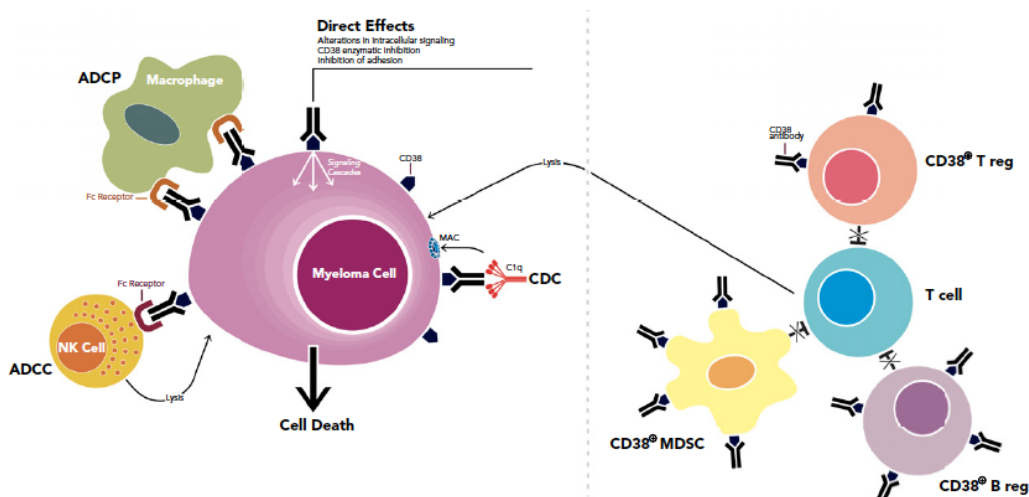


Figura 1. Mecanismos de acción de daratumumab. Fuente: Van de Donk et al. Blood 2018 ⁽¹⁵⁾

Eficacia

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

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

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

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

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

Fuente: Facon et al. NEJM 2019 ⁽¹⁴⁾

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

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

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

Con una mediana de seguimiento de 28 meses (rango: 0 - 41), el análisis de la variable principal demostró que el tratamiento con DRd mejoraba de forma estadísticamente significativa la SLP, con 70,6% de pacientes vivos y libres de progresión a 30 meses (IC del 95%, 65,0 - 75,4) comparado con 55,6% en el grupo tratado con Rd (IC 95%: 49,5 - 61,3). El tratamiento con DRd disminuyó el riesgo de progresión o muerte en un 44 % (HR: 0,56. IC 95%: 0,43 - 0,73; P < 0,001). De acuerdo con los resultados actualizados de este estudio presentados en el último Congreso Americano de Hematología (ASH 2019), ese beneficio se mantuvo con un seguimiento de 36 meses y en la rama de tratamiento con DRd aún no se ha alcanzado la mediana de SLP, con un 68% de pacientes vivos y sin progresar frente a 46% con Rd y mediana de SLP de 33 meses en este grupo control. Figura 2. ⁽¹⁸⁾

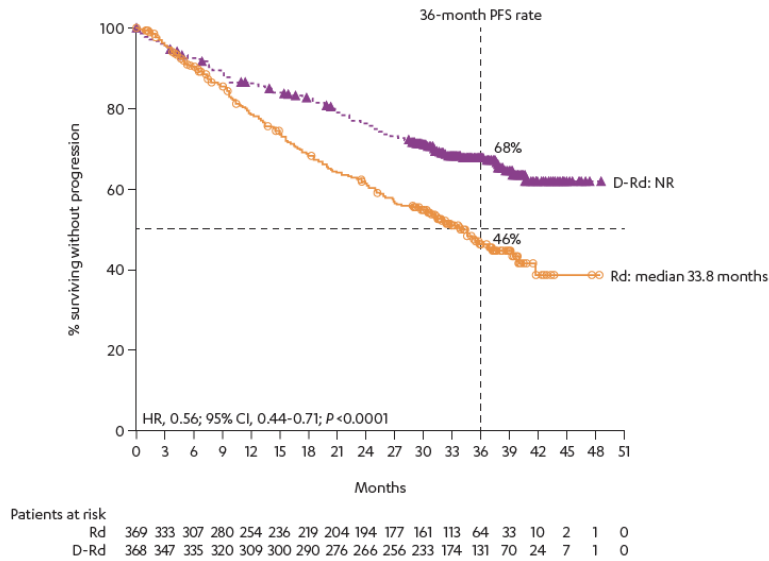
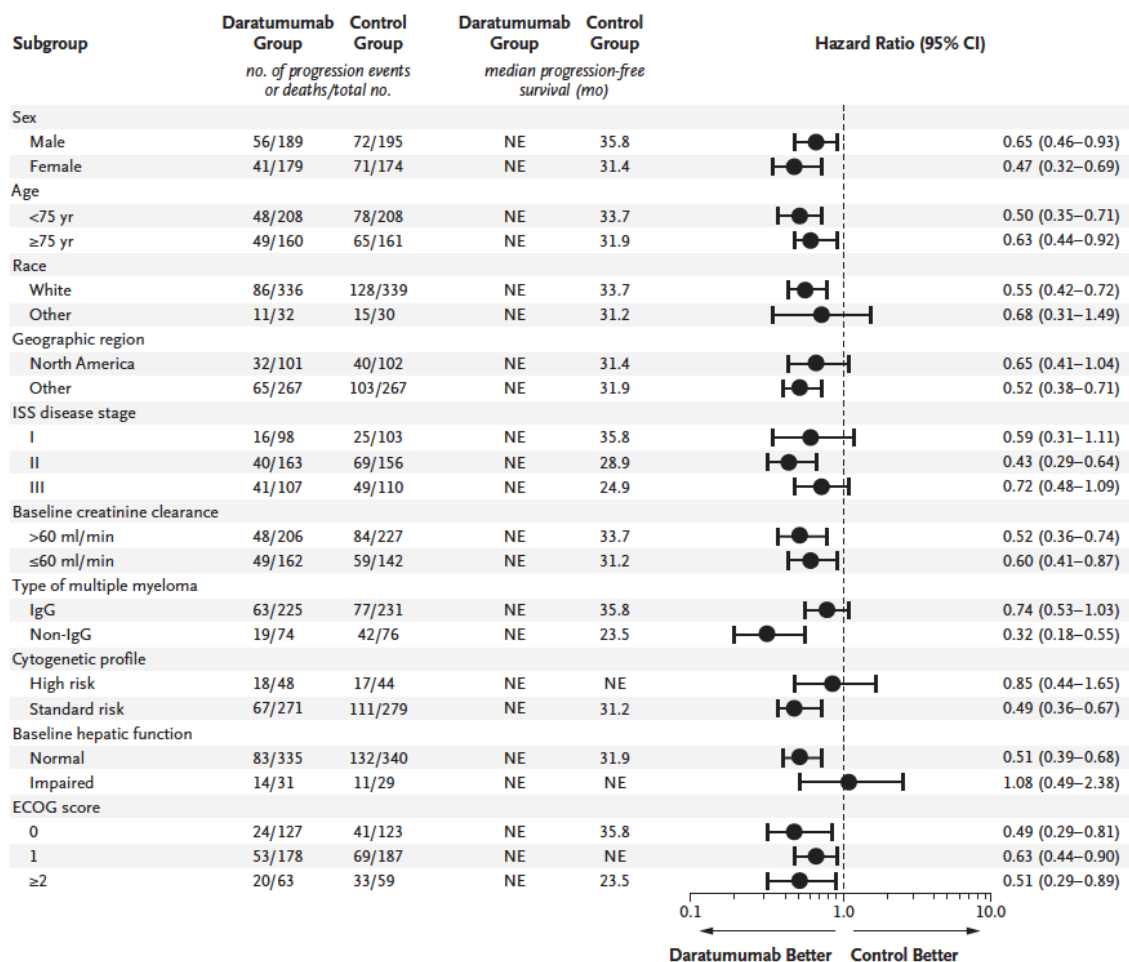


Figura 2. Supervivencia libre de progresión estimada por Kaplan-Meier en ensayo clínico MAIA (DRd frente a Rd control). Actualización con seguimiento 36 meses. Fuente: Bahlis N et al. ASH 2019 ⁽¹⁸⁾

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

El beneficio de SLP se observó en todos los subgrupos clínicos, excepto para aquellos con afectación hepática, si bien es cierto que el número de pacientes con dicha afectación fue bajo y el riesgo de progresión fue mínimo según la HR estimada (HR: 1,08. IC 95 %: 0,49 – 2,38) (Tabla 3). El beneficio en los pacientes con una edad de 75 años o más que recibieron DRd también se confirmó, pues aún no habían alcanzado la mediana de SLP con un seguimiento de 36 meses (HR: 0,63; IC 95%: 0,44-0,92; P = 0,0146). ⁽¹⁸⁾

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



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

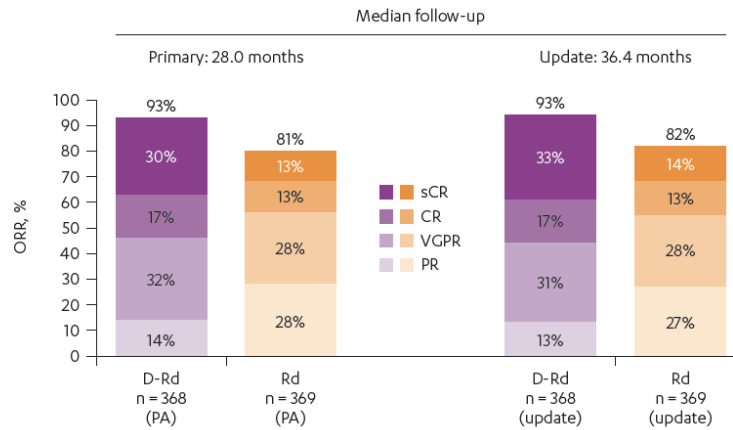


Figura 3. Respuestas obtenidas con DRd y Rd en el ensayo clínico MAIA. Fuente: Bahlis et al. abstract #1875 ASH 2019 (18)

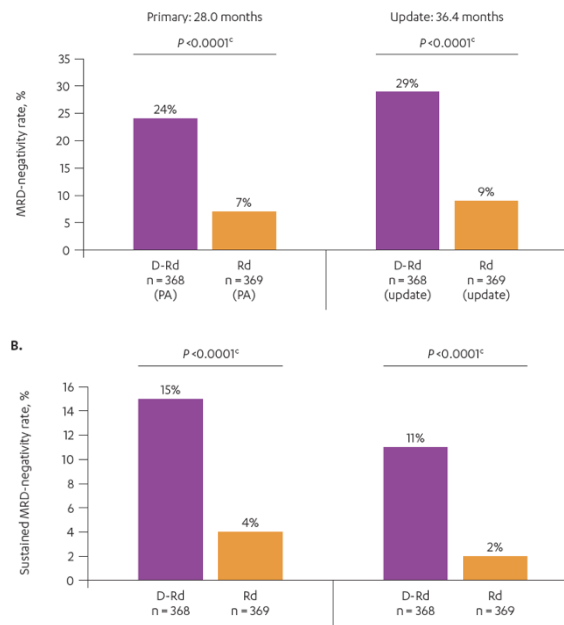


Figura 4. Enfermedad mínima residual obtenida con DRd y Rd en el ensayo clínico MAIA. Fuente: Bahlis et al. ASH 2019 (18)

En cuanto a la calidad de vida, se midieron los resultados de evaluación de un medicamento por el paciente (*patient reported outcomes, PRO*) mediante las herramientas EORTC QLQ-C30 y EQ-5D-5L, antes de comenzar el tratamiento y en el día 1 de los ciclos 3, 6, 9, y 12, y posteriormente, cada 6 ciclos. Los resultados preliminares indicaron que los pacientes que recibieron DRd mejoraron su calidad de vida de forma más rápida y mantenida que aquellos que recibieron Rd. (19)

Seguridad

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

Los eventos adversos (EA) más frecuentes se muestran en la Tabla 4. El EA más frecuente fue la neutropenia, con una incidencia de toxicidad grado 3-4 mayor en el grupo de DRd respecto al grupo de Rd (50% vs. 35%). Otros EAs destacables fueron las infecciones grado 3-4 (32,1% vs. 23,3%), siendo la neumonía el evento adverso grave más frecuente (13,2% vs. 7,4%). A pesar de esta mayor incidencia de infecciones, los EA mortales se observaron en una frecuencia similar en los dos grupos de tratamiento (6,9% vs. 6,3%). En los pacientes mayores de 75 años, la incidencia de infecciones y, en concreto, de neumonía, fueron similares al grupo de menores de 75 años. ⁽²⁰⁾ El 40,9% de los pacientes tratados con daratumumab presentaron reacciones relacionadas con la infusión, aunque menos del 3% fueron graves y casi el 100% se presentaron en la primera infusión del fármaco. Un único caso presentó HTA grave que motivó la discontinuación del anticuerpo monoclonal. La incidencia de neoplasias secundarias fue baja y no se observaron diferencias significativas entre las ramas de tratamiento.

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

Fuente: Facon T. NEJM 2019 (14)

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

Discusión

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

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

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

Una reflexión podría ser que en ninguna de las ramas se ha alcanzado la mediana de supervivencia global con un seguimiento de 3 años. Si bien es cierto que el tiempo de seguimiento realizado en el ensayo aún es insuficiente, ya que la mediana de supervivencia global con tratamiento continuo con Rd en pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a TAPH fue de 59 meses en el ensayo FIRST. ⁽⁷⁾ Sin embargo, DRd demostró ser superior a Rd en proporción de RC, de EMR negativa y en SLP, y estos indicadores de respuesta se consideran desde hace tiempo como marcadores adecuados de evaluación de eficacia, ya que son predictores muy exactos de la supervivencia global. Probablemente, el mejor predictor de supervivencia global sea la supervivencia libre de progresión 2 (SLP 2), requerido por la EMA en los estudios de mantenimiento, y en este estudio, fue significativamente superior para DRd respecto a Rd. Por ello, lo esperable con un mayor seguimiento es que el beneficio también se traduzca en una supervivencia más prolongada para los pacientes que reciban DRd. Además, hay que considerar que una re-intensificación del tratamiento podría distorsionar las diferencias en supervivencia global, pero el paciente habría perdido el beneficio que supondría una enfermedad bajo control durante más tiempo.

Una de las limitaciones actuales en el tratamiento de los pacientes con MM es que no hay comparaciones directas o *head to head* para establecer cuál es la mejor combinación aprobada. Una aproximación posible para comparar la eficacia relativa entre esquemas terapéuticos es la realización de un meta-análisis en red. En el pasado congreso ASH 2019, se presentó un meta-análisis que mostró resultados de eficacia favorables para los esquemas basados en daratumumab como DRd y DaraVMP frente a otras opciones de primera línea para pacientes mayores, como VRd. Estos resultados, probablemente, estén limitados por la falta de datos

comparativos de los ensayos y las diferencias de la población de pacientes incluidos en el estudio SWOG S0777 con VRd, que incluyó una mayoría de pacientes menores de 65 años. ^(21,22)

La validez externa del estudio podría ser una de las limitaciones de este ensayo clínico, y sería común a otros ensayos realizados en población de pacientes mayores con mieloma. Este grupo de pacientes es muy heterogéneo y no siempre la edad cronológica se corresponde con la biológica y, habitualmente, los pacientes más frágiles no están representados en los ensayos clínicos. Por ello, sería interesante realizar estudios de vida real para analizar la eficacia y seguridad cuando se administran las combinaciones aprobadas en este grupo de pacientes frágiles y determinar los ajustes de dosis que permitan alcanzar un punto óptimo de eficacia/toxicidad.

Uno de los puntos de mejora del esquema DRd sería la comodidad en la administración, ya que se incorpora un fármaco intravenoso a una combinación oral, considerada más cómoda para el paciente. Con la opinión positiva de la EMA sobre la formulación subcutánea de daratumumab en base a los resultados del estudio de no inferioridad COLUMBA, ⁽²³⁾ se espera la futura aprobación de esta formulación. Esto permitirá una administración rápida y cómoda de daratumumab y, en definitiva, un impacto positivo sobre la calidad de vida de los pacientes.

Conclusiones

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

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

3. Basados en los datos de eficacia y seguridad de este estudio, con un seguimiento de 3 años y con autorización de la EMA desde noviembre de 2019, la visión de la SEHH es positiva respecto a la autorización en España de la comercialización del esquema terapéutico DRd para que sea una opción de tratamiento de primera línea para pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante.

Referencias bibliográficas

- SEOM. Las cifras del cáncer en España [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 26]. Available from: [https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras del cancer 2020.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf)
- Mateos M-V, San Miguel JF. How should we treat newly diagnosed multiple myeloma patients? ASH Education Program Book. 2013 Dec 6;2013(1):488–95.
 - Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*. 2014 May;28(5):1122–8.
 - Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv52–61.
 - San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008 Aug 28;359(9):906–17.
 - San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2013 Feb 1;31(4):448–55.
 - Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med*. 2014 Sep 4;371(10):906–17.
 - Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano JV, Belch A, Cavo M, et al. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood*. 2018 Jan 18;131(3):301–10.
 - Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 2018 Feb 8;378(6):518–28.
 - Mateos M-V, Cavo M, Blade J, Dimopoulos MA, Suzuki K, Jakubowiak A, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* [Internet]. 2020 Jan 11 [cited 2020 Jan 12];395(10218):132–41. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32956-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32956-3)
 - 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.
 - Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, Benboubker L, Cook G, Leiba M, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia* [Internet]. 2020 Jan 30; Available from: <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0711-6>
 - Raab MS, Cavo M, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, et al. Multiple myeloma: practice patterns across Europe. *British Journal of Haematology* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2020 Jun 17];175(1):66–76. Available from: <https://doi.org/10.1111/bjh.14193>
 - Weinhold N, Ashby C, Rasche L, Chavan SS, Stein C, Stephens OW, et al. Clonal selection and double-hit events involving tumor suppressor genes underlie relapse in myeloma. *Blood*. 2016 29;128(13):1735–44.
 - Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 2019 30;380(22):2104–15.
 - van de Donk NWCJ, Richardson PG, Malavasi F. CD38 antibodies in multiple myeloma: back to the future. *Blood*. 2018 04;131(1):13–29.

16. Krejcik J, Casneuf T, Nijhof IS, Verbist B, Bald J, Plesner T, et al. Daratumumab depletes CD38+ immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma. *Blood* [Internet]. 2016 Jul 21 [cited 2020 Jun 22];128(3):384–94. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4957162/>
17. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. 2016;17(8):e328–46.
18. Bahlis N, Facon T, Usmani SZ, Kumar SK, Plesner T, Orłowski RZ, et al. Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Ineligible for Transplant: Updated Analysis of Maia. *Blood* [Internet]. 2019 Nov 13 [cited 2020 Jun 25];134(Supplement_1):1875–1875. Available from: https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/1875/427756/Daratumumab-Plus-Lenalidomide-and-Dexamethasone-D
19. Perrot A, Facon T, Plesner T, Usmani SZ, Kumar S, Bahlis NJ, et al. Faster and sustained improvement in health-related quality of life (HRQoL) for newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) patients ineligible for transplant treated with daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (D-Rd) versus Rd alone: MAIA. *JCO* [Internet]. 2019 May 20 [cited 2020 Jun 26];37(15_suppl):8016–8016. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8016
20. Usmani SZ, Facon T, Kumar S, Plesner T, Moreau P, Basu S, et al. Impact of age on efficacy and safety of daratumumab in combination with lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) in patients (pts) with transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): MAIA. *JCO* [Internet]. 2019 May 20 [cited 2020 Jun 27];37(15_suppl):8035–8035. Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8035
21. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2017;389(10068):519–27.
22. Facon T, San-Miguel J, Usmani SZ, Dimopoulos MA, Kumar SK, Mateos M-V, et al. A Network Meta-Analysis (NMA) to Evaluate Comparative Effectiveness of Frontline Treatments for Patients (Pts) with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Who Are Transplant-Ineligible (TIE). *Blood* [Internet]. 2019 Nov 13 [cited 2020 Jun 27];134(Supplement_1):2144–2144. Available from: https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/2144/428090/A-Network-Meta-Analysis-NMA-to-Evaluate
23. Mateos M-V, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, et al. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2020 May;7(5):e370–80.