

---

## **Informe de Posición de la SEHH**

### **Daratumumab (Darzalex®), pomalidomida y dexametasona para pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario**

#### **INTRODUCCIÓN**

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células plasmáticas que representa un 1-1,8% de todos los tumores. (1) Es la segunda enfermedad hematológica maligna más frecuente, con una incidencia estimada en Europa de 4,6-6/100.000 habitantes/año.(2) A pesar de que en los últimos 20 años se ha producido una mejoría muy importante en la supervivencia de los afectados, sólo un 10%-15% alcanza la supervivencia esperada en la población general.

Según las recomendaciones de la ESMO (3), en pacientes menores de 70 años sin comorbilidad la estrategia terapéutica estándar consiste en la administración de 4-6 ciclos de tratamiento de inducción seguido de melfalán a altas dosis (200mg/m<sup>2</sup>) y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TASPE). El tratamiento de inducción consiste en combinaciones de tres o cuatro fármacos basados en bortezomib, entre las que VRD (V: bortezomib, R: lenalidomida, D: dexametasona) es posiblemente la que ofrece el mejor perfil riesgo/beneficio, pero no está aprobada por la EMA (*European Medicines Agency*) y no se ha comparado directamente con otros esquemas alternativos como VTD (V: bortezomib, T: talidomida, D: dexametasona) o con DaraVTD (Dara: daratumumab). DaraVTD ha demostrado ser más eficaz que VTD y es un nuevo tratamiento estándar para este grupo de pacientes, pero si no está disponible puede emplearse también VTD o VCD (V: bortezomib, C: ciclofosfamida, D: dexametasona). El tratamiento de consolidación post-TASPE suele consistir en uno o dos ciclos con el mismo esquema de la inducción. No hay evidencia suficiente que avale su uso generalizado, pero en los casos en los que se haya empleado VCD como inducción pueden

administrarse dos ciclos de VRD como consolidación, e incluso se podría recomendar también doble TASPE. La indicación de doble TASPE también se recomienda en pacientes con citogenética de alto riesgo en el momento del diagnóstico. Tras el/los TASPE, debe administrarse tratamiento de mantenimiento con lenalidomida y puede considerarse asociar bortezomib en pacientes con enfermedad de alto riesgo citogenético. En pacientes que no sean elegibles para TASPE, por edad o por comorbilidad, se dispone de tres opciones de tratamiento estándar que son VRD, DaraVMP (Dara: daratumumab, V: bortezomib, M: melfalán y P: prednisona) y DaraRd (Dara: daratumumab, R: lenalidomida, d: dexametasona), de los que VRD no está financiado en España.

La evidencia disponible apoya el uso en la primera recaída (y sucesivas) de combinaciones de fármacos a los que el paciente no haya sido expuesto previamente o, en caso de que se considerase retratar con alguno/s de ellos, elegir aquéllos a los que el paciente haya respondido favorablemente. Por lo tanto, la elección del tratamiento para la primera recaída depende, entre otros factores, del tratamiento previo y de la respuesta al mismo. En pacientes que hubieran recibido esquemas basados en bortezomib (sin lenalidomida ni daratumumab, como por ejemplo VCD o VTD) podría administrarse una combinación con Rd (R: lenalidomida, d: dexametasona) como KRd (K: carfilzomib), DaraRd, IRd (I: ixazomib) o EloRd (Elo: elotuzumab). Por el contrario, los pacientes refractarios a lenalidomida, podrían recibir PomVD (Pom: pomalidomida), DaraKD, IsaKd (Isa: isatuximab) o DaraVd como tratamiento de segunda línea.(3)

Según estas recomendaciones, todos los pacientes sometidos a TASPE recibirán tratamiento de mantenimiento con lenalidomida hasta la progresión de la enfermedad, que, cuando se produzca, será en situación de refractariedad a la lenalidomida (salvo que se interrumpa por toxicidad). Lo mismo sucederá con los pacientes no candidatos a TASPE que reciban VRD o DaraRd, porque como en ambos esquemas la lenalidomida también se administra

hasta progresión de la enfermedad, cuando ésta tenga lugar, será en situación de refractariedad a la misma.(4,5) Los pacientes no candidatos a TASPE que reciban DaraVMP como primera línea de tratamiento, cuando progresen, serían refractarios a daratumumab, que en el esquema DaraVMP se administra hasta la progresión de la enfermedad. (6) En resumen, siguiendo las recomendaciones de la ESMO, tras la primera línea de tratamiento: 1) todos los pacientes candidatos a TASPE habrán recibido bortezomib y serán refractarios a lenalidomida y 2) entre los no candidatos a TASPE, los que reciban DRd y VRD también serán refractarios a lenalidomida y los que reciban DRd y Dara-VMP serán refractarios a daratumumab. Estos últimos tratados con Dara-VMP recibirían como segunda línea de tratamiento una combinación basada en Rd (como KRd, IRd o EloRd) y, por tanto, también serían refractarios a lenalidomida y daratumumab en el momento de la segunda recaída de la enfermedad.

### **NUEVA INDICACIÓN PARA DARATUMUMAB (DARZALEX®)**

En esta situación, el Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP, de *Committee for Medicinal Products for Human Use*) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), con la participación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió el pasado 20 de mayo de 2021 una nueva indicación para daratumumab en combinación con pomalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con MM que hayan recibido una terapia previa que contenga un inhibidor del proteasoma y lenalidomida y sean refractarios a lenalidomida, o que hayan recibido al menos dos terapias previas que incluyan lenalidomida y un inhibidor del proteasoma y hayan presentado progresión de la enfermedad durante o después del último tratamiento (EMA/CHMP/278065/2021).

Daratumumab se puede administrar en perfusión intravenosa tras diluirse en una solución inyectable de cloruro sódico 9mg/ml (0,9%) a una dosis recomendada de 16mg/kg de peso. Se presenta en viales de 5 y 20 ml que contienen 100 y 400 mg de daratumumab,

respectivamente (20mg/ml). También se puede administrar vía subcutánea a una dosis fija de 1800mg administrados durante aproximadamente 3-5 minutos. Se presenta en viales de 15ml que contienen 1800mg de daratumumab (120mg/ml). La dosis recomendada de pomalidomida es de 4mg/día vía oral durante 21 días de cada ciclo de 28 días y la de dexametasona 40mg (20mg para pacientes de 75 años o más) vía oral los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo. El 30 de abril de 2020, tras un análisis de seguridad y eficacia, el CHMP de la EMA aprobó el uso de la formulación subcutánea de daratumumab en las mismas indicaciones de la intravenosa en base a un balance riesgo/beneficio favorable (EMA/CHMP/273138/2020).

## FARMACOLOGÍA

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 $\kappa$  dirigido contra el antígeno CD38 y producido en una línea celular de mamífero (ovario de hámster chino) mediante tecnología de ADN recombinante. CD38 se expresa intensamente en la superficie de las células plasmáticas tumorales del MM, además de en otros tejidos y tipos celulares.

Daratumumab inhibe la proliferación *in vivo* de las células tumorales que expresan CD38. Según los resultados de los estudios *in vitro*, daratumumab induce la lisis de las células tumorales mediante citotoxicidad dependiente del complemento, citotoxicidad mediada por anticuerpos y mediante fagocitosis dependiente de anticuerpos.

## DATOS PREVIOS DE EFICACIA

Se dispone de dos estudios para valorar la eficacia de daratumumab en combinación con pomalidomida y dexametasona en pacientes con MM en recaída o refractarios: el ensayo APOLLO (7) y el estudio EQUULEUS (MMY1001). (8)

### Ensayo APOLLO

El ensayo APOLLO es un ensayo clínico abierto, aleatorizado, multicéntrico, fase 3, que comparó la eficacia y la seguridad de pomalidomida y dexametasona con o sin daratumumab en pacientes con MM en recaída o refractario. Los pacientes incluidos en el estudio habían recibido al menos una línea previa de tratamiento incluyendo lenalidomida y un inhibidor del proteasoma, habían alcanzado al menos respuesta parcial (RP) a una o más de las líneas previas de tratamiento y, si sólo habían recibido una línea de tratamiento, eran refractarios a lenalidomida. Es importante destacar en este punto que el ensayo sólo incluyó 34 pacientes refractarios a lenalidomida después de una sola línea de tratamiento (de los 304 analizados, es decir, un 11% del total). Además, el MM estaba en situación de progresión, documentada durante o después de la última línea de tratamiento según los criterios del Grupo Internacional de Mieloma (*International Myeloma Working Group*) y los pacientes tenían un estado funcional de 0, 1 o 2 según la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG).

Los pacientes se asignaron aleatoriamente (1:1) a recibir pomalidomida y dexametasona (Pd) o pomalidomida, dexametasona y daratumumab (DPd). Todos ellos recibieron pomalidomida 4mg/día vía oral durante los días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días y dexametasona 40mg/día (20 mg en pacientes  $\geq 75$  años) los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo. El grupo al que le correspondió daratumumab recibió daratumumab subcutáneo (1800mg formulado con hialuronidasa humana recombinante PH20 [rHuPH20; 2000U/mL; ENHANZE drug delivery technology, Halozyme, San Diego, CA, USA]) o daratumumab intravenoso (16mg/kg de peso corporal) semanal durante los ciclos 1 y 2, cada 2 semanas durante los ciclos 3-6 y después cada 4 semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

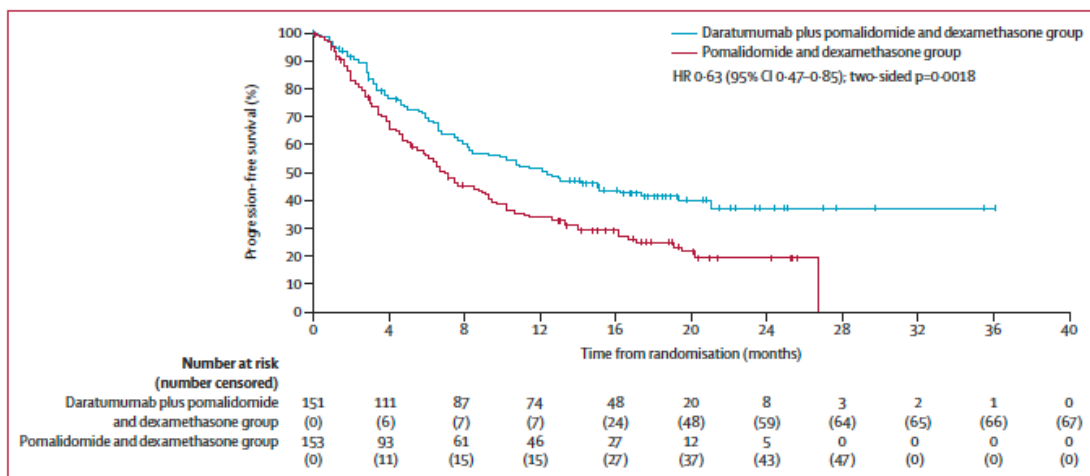
Se incluyeron 353 pacientes, 151 aleatorizados al grupo que recibió DPd y 153 al que recibió Pd. La asignación de la rama de tratamiento se llevó a cabo estratificando según el número de líneas de tratamiento previas (1 vs 2-3 vs  $\geq 4$ ) y según el ISS en el momento del *screening* (I vs II vs III).

La mediana de edad era de 67 años (35-90) y 74 (35%) de los 211 pacientes con información disponible tenían citogenética de alto riesgo (74 [24%] pacientes en la población por intención de tratar). La mediana de tiempo desde el diagnóstico inicial de MM fue de 4.4 años (rango intercuartílico [RIC] 2.7-6.6). Los pacientes habían recibido una mediana de 2 líneas de tratamiento previas (RIC 2-3; intervalo 1-5).

El objetivo primario del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP), definida como el tiempo transcurrido desde la fecha de aleatorización a la fecha de progresión o muerte. Los objetivos secundarios fueron: 1) tasa de respuesta global (proporción de pacientes que alcanzaron al menos RP), 2) tasa de pacientes que alcanzaron al menos muy buena respuesta parcial (MBRP), 3) tasa de respuesta completa (RC) o mejor, 4) proporción de pacientes que alcanzaron enfermedad mínima residual (EMR) negativa en médula ósea con una sensibilidad de  $10^{-5}$  en cualquier momento tras la aleatorización, 5) tiempo hasta la respuesta (tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el primer análisis de eficacia en que el paciente cumpliera criterios de RP o mejor), 6) duración de la respuesta (para pacientes cuya mejor respuesta fuera RP o mejor, tiempo transcurrido desde que se reunieran los criterios de tal respuesta hasta la fecha de la progresión), 7) tiempo hasta el siguiente tratamiento (tiempo desde la fecha de la aleatorización hasta el siguiente tratamiento anti-neoplásico o muerte por progresión de la enfermedad, cualquiera que sucediera primero y 8) seguridad (efectos adversos [EA]). El análisis de otros objetivos secundarios del estudio tales como supervivencia global (SG), calidad de vida, efectos inmunes del daratumumab sobre las células T y farmacocinética e inmunogenicidad de daratumumab están en marcha y serán objeto de otra publicación. Los análisis de eficacia se llevaron a cabo en la población por intención de tratar e incluyeron a todos los pacientes aleatorizados. Los análisis de seguridad incluyeron a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de tratamiento.

Con una mediana de seguimiento de 16.9 meses (RIC 14.4-20.6), 84 (56%) de los 151 pacientes de la rama de DPd y 106 (69%) de los 153 del grupo de Pd han progresado o fallecido. La mediana de SLP fue de 12.4 meses (95% IC 8.3-19.3) en el grupo de DPd y 6.9 meses (5.5-9.3) en el grupo de Pd (HR 0.63 [95% IC 0.47-0.85],  $p=0.0018$ ). La estimación según Kaplan-Meier del porcentaje de pacientes vivos y libres de progresión de la enfermedad a los 18 meses de seguimiento fue de 42% (95% IC 34-50) en el grupo de DPd y 26% (18-33) en el grupo de Pd. El análisis de la SLP en subgrupos pre-especificados y *post-hoc* resultó consistente con los resultados obtenidos en la población global.

**Figura 1. Supervivencia libre de progresión en la población por intención de tratar**



HR: *hazard ratio*

Tanto la tasa de respuesta global como la de MBRP o mejor en el grupo con DPd fue superior a la del grupo con Pd. La tasa de EMR negativa fue superior en el grupo con DPd que en el que recibió solo Pd. En la tabla siguiente se resumen las tasas de respuesta, incluidas las de EMR negativa, en los dos grupos de pacientes del estudio.

**Tabla 1. Resumen de las tasas de respuesta convencional y de enfermedad mínima residual\***

	Dara + Pd (n=151)	Pd (n=153)	Odds ratio (95% IC)	P
Respuesta global	104 (69%; 95% IC 61-76)	71 (46%; 95% IC 38-55)	2.7 (1.7-4.4)	<0.0001
Mejor respuesta global				
RC o mejor	37 (25%)	6 (4%)	8.2 (3.4-20.3)	<0.0001
RCe	14 (9%)	2 (1%)	--	
RC	23 (15%)	4 (3%)	--	
MBRP o mejor	77 (51%)	30 (20%)	4.3 (2.6-7.3)	<0.0001
MBRP	40 (26%)	24 (16%)	--	
RP	27 (18%)	41 (27%)	--	
Respuesta mínima	11 (7%)	15 (10%)	--	
Enfermedad estable	26 (17%)	49 (32%)	--	
Progresión	4 (3%)	7 (5%)	--	
No evaluable	6 (4%)	11 (7%)	--	
EMR negativa**	13 (9%)	3 (2%)	4.7 (1.3-16.9)	0.010

\* Con una mediana de seguimiento de 16.9 meses (RIC 14.4-20.6). La respuesta se evaluó en la población por intención de tratar en base a las recomendaciones del *International Myeloma Working Group*; \*\* Enfermedad mínima residual negativa con una sensibilidad de  $10^{-5}$ , basada en un estudio post-



aleatorización llevado a cabo mediante *Next Generation Sequencing* (clonoSEQ Assay, versión 2.0; Adaptive Biotechnologies) en muestras de médula ósea y de acuerdo con las recomendaciones del IMWG para el análisis de la EMR.(9) IC: intervalo de confianza, RC: respuesta completa, RCe: respuesta completa estricta, MBRP: muy buena respuesta parcial, RP: respuesta parcial.

La mediana de tiempo hasta la primera respuesta fue de 1 mes (95% IC 1.0-1.1) en el grupo de DPd y de 1.9 meses (1.0-2.0) en el grupo con Pd. La mediana de duración de la respuesta no se había alcanzado (95% IC 15.2 - no alcanzada) en el grupo de DPd y fue de 15.9 meses (8.3-24.8) en el de Pd.

En el momento del análisis de la SLP, los datos de SG estaban aun inmaduros. 48 (32%) de los 151 pacientes en el grupo de DPd y 51 (33%) de los 153 pacientes en el grupo de Pd habían fallecido.

La mediana de tiempo hasta la siguiente línea de tratamiento anti-MM fue de 23.2 meses (95% IC 13.8 - no estimable) en el grupo con DPd vs 11.8 meses (8.9-15.4), en el grupo con Pd. En un análisis pre-especificado, la mediana de SLP tras la siguiente línea de tratamiento no se había alcanzado (95% IC 16.6 - no estimable) en el grupo con DPd y fue de 17.6 meses (13.4 - no estimable) en el grupo con Pd (57 [38%] vs 66 [43%] eventos de progresión; HR 0.79 [95% IC 0.55-1.14],  $p=0.21$ ).

## SEGURIDAD

Los EA más comunes de grado 3-4 fueron neutropenia (101 [68%] de los 149 pacientes en el grupo con DPd vs 76 [51%] de los 150 pacientes en el grupo con Pd), anemia (25 [17%] vs 32 [21%]), y trombocitopenia (26 [17%] vs 27 [18%]). La mediana de tiempo hasta la aparición de estos EA, la duración de los mismos y la mediana de tiempo desde el inicio a la resolución fueron en general similares en ambos grupos de

tratamiento. Se documentaron infecciones de cualquier grado en 105 (70%) de los pacientes en el grupo de DPd y 83 (55%) en el de Pd; en 42 (28%) de los pacientes del grupo con DPd y 34 (23%) en el grupo con Pd se documentaron infecciones de grado 3-4. En 75 (50%) de los 149 pacientes del grupo con DPd y 59 (39%) de los 150 pacientes en el grupo de Pd se comunicaron EA graves, de los cuales los más comunes fueron neumonía (23 [15%] vs 12 [8%] pacientes) e infecciones de vías respiratorias bajas (18 [12%] vs 14 [9%]). Se documentaron EA graves relacionados con el tratamiento en 40 (27%) pacientes de la rama DPd y en 15 (10%) en la rama Pd, de los que los más comunes fueron neumonías (14 [9%] vs 2 [1%]) y neutropenia febril (4 [3%] vs 2 [1%]).

**Tabla 2. Efectos adversos más comunes durante el tratamiento\***

	DPd (n=149)			Pd (n=150)		
	G1-2	G3	G4	G1-2	G3	G4
<b>EA hematológicos</b>						
Neutropenia	4(3%)	37(25%)	64(43%)	4(3%)	49(33%)	27(18%)
Anemia	30(20%)	24(16%)	1(1%)	34(23%)	31(21%)	1(1%)
Trombopenia	22(15%)	13(9%)	13(9%)	23(15%)	19(13%)	8(5%)
Leucopenia	14(9%)	16(11%)	9(6%)	11(7%)	6(4%)	1(1%)
Linfopenia	4(3%)	10(7%)	8(5%)	7(5%)	3(2%)	2(1%)
Neutropenia febril	0	10(7%)	3(2%)	0	3(2%)	1(1%)
<b>EA no-hematológ.</b>						
Infecciones	61(41%)	32(21%)	4(3%)	48(32%)	29(19%)	1(1%)

VRS	34(23%)	0	0	21(14%)	3(2%)	0
Neumonía	10(7%)	14 (9%)	3(2%)	8(5%)	8(5%)	1(1%)
VRI	12(8%)	14 (9%)	2(1%)	10(7%)	11(7%)	2(1%)
Fatiga	26(17%)	12 (8%)	0	31(21%)	7(5%)	0
Astenia	25(17%)	7 (5%)	1(1%)	23(15%)	1(1%)	0
Diarrea	25(17%)	8 (5%)	0	20(13%)	1(1%)	0
Fiebre	29(20%)	0	0	21(14%)	0	0
Hiperglucemia	7(5%)	7(5%)	1(1%)	12(8%)	7(5%)	0
Neoplasias secundarias	3(2%)	NA	NA	3(2%)	NA	NA
RRI	8(5%)	0	0	NA	NA	NA

VRS: vías respiratorias superiores, VRI: vías respiratorias inferiores, RRI: reacciones relacionadas con la infusión, NA: no aplicable. \* Efectos adversos de cualquier grado desarrollados por al menos un 15% de los pacientes en cualquiera de los grupos de tratamiento o de grado 3-4 desarrollados en al menos 5% de los pacientes cualquiera de los grupos de tratamiento.

La discontinuación del tratamiento debido a un EA tuvo lugar en 3 (2%) pacientes en la rama con DPd (meningoencefalitis bacteriana, colangiocarcinoma e insuficiencia renal aguda) y en 4 (3%) en la rama con Pd (adenocarcinoma de colon, insuficiencia renal aguda, neutropenia e insuficiencia cardiaca). Se documentaron EA de cualquier grado que motivaran retrasos o interrupciones en el tratamiento con daratumumab en 85 (57%) de los pacientes en el grupo con DPd; EA que motivaran modificación de la dosis (retraso, suspensión o reducción) de pomalidomida se documentaron en 114 (77%) de los pacientes en el grupo con DPd y en 85 (57%) de los pacientes en el grupo con Pd.

El número de EA con resultado de muerte fue el mismo en ambos grupos (11 [7%] pacientes vs 11 [7%] pacientes). El EA más frecuente con resultado de muerte en ambos grupos fue la neumonía (3 [2%] vs 2 [1%] de los pacientes). En el grupo con DPd, cinco EA con resultado de muerte se consideraron posible o probablemente relacionados con daratumumab y con pomalidomida; no hubo EA con resultado de muerte que se consideraran relacionados con el tratamiento en el grupo con Pd. La incidencia de neoplasias secundarias fue similar en ambos grupos de tratamiento (3 [2%] vs 3 [2%]).

Se documentaron reacciones adversas relacionadas con la infusión en 8 (5%) de los 149 pacientes en el grupo DPd; todas ellas fueron de grado 1 ó 2 y sólo sucedieron en pacientes que recibieron la formulación intravenosa. Las reacciones locales en el sitio de administración (sólo con daratumumab subcutáneo) en el grupo con DPd tuvieron lugar en 3 (2%) de los 142 pacientes, siendo todas ellas de grado 1. En el segundo estudio (EQUULEUS, MMY1001), publicado por Chari *et al* en Blood en 2017, se analizó la seguridad y la eficacia de DPd en pacientes con MM en recaída o refractario que habían recibido, al menos 2 líneas de tratamiento y eran refractarios a la última. (8) Los pacientes recibieron pomalidomida y dexametasona con el mismo esquema y dosis que en el APOLLO y daratumumab intravenoso, en dosis de 16mg/kg y también con el mismo esquema de administración que en el ensayo APOLLO. Se incluyeron 103 pacientes con MM que habían recibido una mediana de 4 líneas de tratamiento (1-13). En resumen, el perfil de seguridad de DPd fue similar al de Pd, salvo por las reacciones infusionales con daratumumab (50%) y una mayor incidencia de neutropenia en comparación con Pd, sin aumento de las infecciones. Los EA más

comunes de grado  $\geq 3$  fueron neutropenia (78%), anemia (28%) y leucopenia (24%). La tasa de respuesta global a la combinación fue de 60% y entre los pacientes que alcanzaron  $\geq$  RC, 29% alcanzaron EMR negativa en la médula ósea con una sensibilidad de  $10^{-5}$ . En los 62 pacientes que respondieron, la mediana de la duración de la respuesta no se pudo estimar en el momento de la publicación del artículo (NE; 95% [CI], 13.6 – NE). Con una mediana de seguimiento de 13.1 meses, la mediana de SLP fue de 8.8 meses (95%CI, 4.6-15.4) y la mediana de la SG de 17.5 meses (95% CI, 13.3-NE). La tasa de SG estimada a los 12 meses fue del 66% (95% CI, 55.6-74.8). Los autores concluyen que, salvo por un aumento en la tasa de neutropenia, el perfil de seguridad de DPd fue similar al de los daratumumab y pomalidomida administrados individualmente y que la combinación indujo respuestas duraderas y de calidad en un grupo de pacientes con MM avanzado. En base a los resultados de este estudio, la FDA aprobó en junio de 2017 la combinación DPd para el tratamiento de pacientes con MM que hubieran recibido al menos dos líneas previas de tratamiento, incluyendo lenalidomida y un inhibidor del proteasoma.

## DISCUSIÓN

Los resultados del estudio APOLLO demuestran que la adición de daratumumab subcutáneo a pomalidomida y dexametasona se asocia con una SLP más prolongada y con un aumento en el porcentaje de respuestas de calidad (RC o mejor y EMR negativa en médula ósea). El perfil de toxicidad de la combinación (daratumumab, pomalidomida y dexametasona) es similar al de los efectos secundarios ya conocidos de cada uno de los fármacos empleados individualmente y no se ha descrito ninguna alarma de

seguridad. Los autores concluyen que DPd es una opción de tratamiento eficaz para pacientes con MM en recaída o refractario que hayan recibido al menos una línea de tratamiento, incluyendo lenalidomida y un inhibidor del proteasoma. El ensayo APOLLO es un estudio fase 3 en el que además los pacientes fueron aleatorizados de manera estratificada. El análisis estadístico es correcto y apropiado y los resultados tanto globales como por grupos sustentan sólidamente el balance beneficio/riesgo positivo de la adición de daratumumab a pomalidomida y dexametasona.

La nueva indicación de DPd es el tratamiento de pacientes adultos con MM que:

- 1) hayan recibido una terapia previa que contenga un inhibidor del proteasoma y lenalidomida y sean refractarios a lenalidomida, o 2) que hayan recibido al menos 2 terapias previas que incluyan lenalidomida y un inhibidor del proteasoma y hayan presentado progresión de la enfermedad durante o después del último tratamiento. Con respecto a la primera indicación, el estudio APOLLO sólo incluyó 34 pacientes refractarios a lenalidomida después de una línea de tratamiento, por lo que el grupo de pacientes de la primera indicación sólo supone un 11% de los 304 incluidos en el ensayo que sirve de base para la indicación y está, por tanto, infrarrepresentado. La baja representación de esta cohorte en el APOLLO limita la aplicación de las conclusiones del estudio global en este subgrupo de pacientes. Sin embargo, para confirmar la importancia de DPd en esta población, disponemos de una cohorte de pacientes de otro ensayo fase 2, el MM-014 (10), que evaluó la eficacia y seguridad de DPd en pacientes expuestos a lenalidomida con MM en recaída o refractario tras una o dos líneas de tratamiento. Este ensayo MM-014 incluyó 70 pacientes (70/112, 62.5%) que sólo habían recibido una línea previa de tratamiento, de los que el 75% eran refractarios a

lenalidomida. La tasa de respuesta global en el grupo de pacientes refractario a lenalidomida fue de 76.2%, con una mediana de SLP de 21.8 meses y una tasa de SLP a 1 año de 72.4%. Además, aunque no hubo diferencias en la tasa de respuesta global entre los pacientes tratados tras una o dos líneas previas, la SLP a 1 año en los dos grupos fue de 78.8% vs 69%, respectivamente. Es decir, los resultados del estudio MM-014 apoyan la primera indicación de DPd en un subgrupo de pacientes poco representado en el ensayo APOLLO. El segundo grupo de pacientes de la nueva indicación de DPd es el que ha recibido al menos dos líneas de tratamiento previas incluyendo lenalidomida y un inhibidor del proteasoma y ha progresado durante o después del último tratamiento. Aunque el ensayo APOLLO incluyó pacientes que hubieran alcanzado al menos RP a una o más de las líneas previas de tratamiento (lo que excluiría un grupo de peor pronóstico, pero minoritario, que serían los pacientes refractarios), la aplicación de los resultados al segundo grupo de la nueva indicación parece razonable.

Según las guías ESMO y lo comentado en la introducción, los pacientes en los que estaría indicado el tratamiento con DPd serían todos los candidatos a TASPE que hayan recibido mantenimiento con lenalidomida (independientemente de la inducción) y los no candidatos a TASPE que hayan recibido VRD (o Rd continuo hasta progresión) como tratamiento de primera línea. Aunque hay dos opciones terapéuticas alternativas aprobadas para este último grupo de pacientes, DaraVMP (6) y DaraRd (11), ni la primera de ambas (ni VRD) están financiadas en España. De manera que, la mayoría de los pacientes no candidatos a TASPE recibirán en primera línea DaraVMP o Rd continuo. Cuando progrese la enfermedad, los primeros serán refractarios a

---

daratumumab, lo que desaconsejaría que recibieran DPd y los segundos serán refractarios a lenalidomida, que serían los candidatos a recibir DPd. Es decir, teniendo en cuenta la secuencia de tratamientos recomendada a día de hoy, el grupo de pacientes teóricamente candidato a recibir DPd es limitado. Sin embargo, es necesario subrayar aquí que las combinaciones de daratumumab con VMP y con Rd se han aprobado recientemente y que, por lo tanto, los pacientes no candidatos a TASPE que recaigan a día de hoy no habrán recibido daratumumab (sólo VMP o Rd), no serán refractarios al mismo y, por tanto, sí serán candidatos a recibir DPd.

¿Cuáles serían las opciones de tratamiento alternativas a DPd? Los pacientes que reciben lenalidomida de mantenimiento post-TASPE podrían recibir Kd o DaraVd, puesto que ambas combinaciones han demostrado asociarse con una SLP más prolongada que Vd.(12,13) Sin embargo, en estos estudios la población de pacientes refractaria a lenalidomida estaba infrarrepresentada y especialmente la población refractaria tras una primera línea de tratamiento. Tres estudios fase III sugieren que la combinación de pomalidomida con bortezomib y dexametasona (PomVd) (14) y las combinaciones de daratumumab o isatuximab con carfilzomib y dexametasona (DaraKd (15) o IsaKd (16)) son nuevas opciones de tratamiento para pacientes en esta situación (Tabla 3). En el primer estudio, PomVd (n=278) se comparó con Vd (n=270) en pacientes con MM en recaída o refractarios que habían recibido entre 1 y 3 líneas de tratamiento previas incluyendo lenalidomida. Más del 70% de los pacientes eran refractarios a lenalidomida. Tras una mediana de seguimiento de 16 meses, PomVd mejoró la mediana de SLP (11.2 vs 7.1 meses; HR 0.61;  $p < 0.0001$ ) en el grupo completo, en los pacientes refractarios a lenalidomida (9.5 vs 5.6 meses;  $p=0.0008$ ) y



---

en los pacientes refractarios a lenalidomida que habían recibido sólo una línea de tratamiento previa (17.8 vs 9.5 meses;  $p = 0.03$ ). En base a estos resultados, PomVd se aprobó por la EMA en mayo de 2019.

En el segundo estudio (CANDOR), DaraKd se comparó con Kd en MM en recaída o refractario que habían recibido 1 línea previa de tratamiento. El estudio mostró que la mediana de SLP no se había alcanzado en el grupo de DaraKd y fue de 15.8 meses para el grupo con Kd (HR 0.63;  $p = 0.0014$ ). DaraKd se asoció con una SLP más prolongada tanto en pacientes expuestos (HR 0.52) como refractarios a lenalidomida (HR 0.45).(15)

Por último, en el estudio IKEMA, actualizado en el congreso de la EHA de 2020, 302 pacientes con MM en recaída o refractario y 1-3 líneas previas de tratamiento, fueron aleatorizados a recibir IsaKd ( $n=179$ ) o Kd ( $n=123$ ). Con una mediana de seguimiento de 20.7 meses, la mediana de SLP no se había alcanzado para IsaKd mientras que fue de 19.1 meses para Kd (HR 0.53;  $p= 0.0007$ ). Los pacientes no candidatos a TASPE que hubieran recibido una primera línea basada en Rd y/o daratumumab hasta progresión serían candidatos a los mismos esquemas de tratamiento ya comentados, salvo los que contengan daratumumab (en caso de haberlo recibido en primera línea hasta progresión).(16)

Entre todos los esquemas de tratamiento alternativos a DPd (PomVd, DaraKd, IsaKd), tanto PomVd como DaraKd comparten fármacos con DPd y por lo tanto serían excluyentes entre sí, es decir, administrar uno de ellos impediría la administración del otro después. Aunque DPd e IsaKd incluyen fármacos distintos, los datos disponibles

sobre el tratamiento secuencial con los dos anticuerpos monoclonales anti-CD38 (daratumumab e isatuximab) sugieren que la eficacia del retratamiento es limitada.

La combinación de pomalidomida y dexametasona con isatuximab, aprobada por la EMA en junio de 2020, coincidiría con la segunda indicación de DPd (al menos 2 líneas previas de tratamiento, incluyendo lenalidomida y un inhibidor de proteasoma). La aprobación se basó en los resultados del estudio fase 3 ICARIA en el que la adición de isatuximab a Pd demostró aumentar la SLP en pacientes con MM en recaída o refractarios. Es importante destacar que la mediana de líneas previas de tratamiento en este estudio era de 3 y que 92-94% de los pacientes incluidos eran refractarios a lenalidomida.(17)

**Tabla 3. Características principales de los ensayos que incluyen alternativas terapéuticas a DPd**

	<b>APOLLO</b>	<b>OPTIMISMM</b>	<b>CANDOR</b>	<b>IKEMA</b>	<b>ICARIA</b>
Tratamientos	DPd vs Pd	PVd vs Vd	DKd vs Kd	IsaKd vs Kd	IsaPd vs Pd
N	304	559	466	302	307
≥ MBRP (%)	51 vs 20	53 vs 18	69 vs 49	73 vs 56	32 vs 13
SLP (meses)	12.4 vs 6.9	11.2 vs 7.1	NA vs 15.8	NA vs 19.1	11.5 vs 6.5
Mediana de líneas previas	2	2	2	2	3
Ref a len (%)	79 vs 80	71 vs 69	32 vs 36	32 vs 34	94 vs 92

MBRP: muy buena respuesta parcial, SLP: supervivencia libre de progresión, Ref a len: porcentaje de pacientes refractarios a lenalidomida

El perfil de seguridad de la combinación DPd es congruente con el de daratumumab y el de pomalidomida y no se han documentado nuevos EA. Esto es constante en todos los estudios en los que daratumumab se ha añadido a una combinación de fármacos ya establecida.(6,18–20) En el ensayo APOLLO, como en otros similares, las tasas de neutropenia grado 3-4, leucopenia y linfopenia fueron más elevadas en el grupo con daratumumab, así como las de infecciones de grado 3-4 (que sobre todo infecciones de vías respiratorias bajas y neumonía). En todo caso, los autores destacan que tales diferencias en toxicidad en la rama de daratumumab no se tradujeron en una tasa mayor de discontinuaciones o de EA fatales. Es decir, con una monitorización cuidadosa de los pacientes, así como con tratamiento profiláctico y precoz de las infecciones, el balance riesgo beneficio se considera favorable a la adición de daratumumab a Pd.

## CONCLUSIONES

El uso de DPd en pacientes adultos con MM que hayan recibido una terapia previa que contenga un inhibidor del proteasoma y lenalidomida y sean refractarios a lenalidomida, o que hayan recibido al menos dos terapias previas que incluyan lenalidomida y un inhibidor del proteasoma y hayan presentado progresión de la enfermedad durante o después del último tratamiento (EMA/CHMP/278065/2021):

- Se fundamenta en los resultados del ensayo fase 3 APOLLO y los del estudio fase 2 MM-014, que apoya su uso en pacientes en primera recaída previamente tratados con lenalidomida.

- 
- Será aplicable en todos los pacientes candidatos a TASPE que hayan recibido mantenimiento con lenalidomida y los no candidatos a TASPE que hayan recibido como tratamiento de primera línea Rd continuo hasta progresión.
  - Tiene alternativas terapéuticas (PVd, DKd, IsaKd e IsaPd), con las que es excluyente y no hay comparaciones directas, por lo que la elección de una u otra deberá basarse en las características específicas del paciente y de la enfermedad, así como en la toxicidad de cada una de ellas.
  - El perfil de toxicidad de DPd es aceptable, aunque la adición de daratumumab a pomalidomida y dexametasona se asoció con un aumento en la incidencia de neutropenia y de infecciones, ambas manejables.
  - Tiene la opinión positiva de la SEHH en base a todo lo discutido anteriormente, que se resume en el perfil beneficio/riesgo positivo de la combinación.

---

## REFERENCIAS

1. Siegel RL, Miller KD JA. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):1.
2. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, Marcos-Gragera R, MaynadiéM, Simonetti A, Lutz JM, Berrino F HWG. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010;116(19):3724.
3. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos M V., Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol [Internet]*. 2021;32(3):309–22. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014>
4. Durie BGM, Hoering A, Sexton R, Abidi MH, Epstein J, Rajkumar SV, et al. Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem . *Blood Cancer J [Internet]*. 2020;10(5). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41408-020-0311-8>
5. Kumar SK, Facon T, Usmani SZ, Plesner T, Orłowski RZ, MD, Touzeau C, Basu S, Bahlis N, Goldschmidt H, O'Dwyer M, Venner CP, Weisel K, Hulin C, Karlin L, Preis M, Broyl A, Renwick W, Hansson M, Krevvata M, Wang J, van Rempelbergh R, Ukropec J, Uhlár CM KR and PA. Updated Analysis of Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Patients with Transplant-Ineligible

- Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): The Phase 3 Maia Study. ASH. 2020;Abstract 2.
6. 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* [Internet]. 2017;NEJMoa1714678. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1714678>
  7. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, Katodritou E, 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;22(6):801–12.
  8. Chari A, Suvannasankha A, Fay JW, Arnulf B, Kaufman JL, Ifthikharuddin JJ, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2017;130(8):974–81.
  9. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016 Aug [cited 2017 May 1];17(8):e328–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27511158>
  10. Siegel DS, Schiller GJ, Samaras C, Sebag M, Berdeja J, Ganguly S, et al. Pomalidomide, dexamethasone, and daratumumab in relapsed refractory multiple myeloma after lenalidomide treatment. *Leukemia* [Internet]. 2020;34(12):3286–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41375-020->

0813-1

11. 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;380(22):2104–15.
12. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016 Jan [cited 2017 May 16];17(1):27–38. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204515004647>
13. 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;375(8):754–66.
14. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(6):781–94.
15. 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* [Internet]. 2020;396(10245):186–97. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30734-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30734-0)

16. Moreau P, Dimopoulos M-A, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10292):2361–71.
17. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, 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(10214):2096–107.
18. 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;375(14).
19. 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.
20. 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;34(7):1875–84.