

Nuevas moléculas para el tratamiento del mieloma múltiple: daratumumab

V. Escudero Vilaplana

Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario «Gregorio Marañón». Madrid

El mieloma múltiple (MM) es una gammapatía monoclonal maligna caracterizada por la proliferación clonal y descontrolada de células plasmáticas, que producen una proteína anormal conocida como paraproteína, o componente monoclonal (CM). El MM representa el 1% de todas las neoplasias y el 10% de las neoplasias hematológicas¹. La media de edad de los pacientes en el momento del diagnóstico es de 65 años, con una incidencia de 4-6 casos por 100.000 habitantes/año. Aunque puede presentar numerosas manifestaciones, su sintomatología típica se caracteriza por la presencia de dolor óseo, anemia, hipercalcemia y daño renal, lo que se conoce como síntomas CRAB.

Tratamiento del mieloma múltiple

A pesar de los avances en su tratamiento y pronóstico, el MM se considera una enfermedad incurable, que cursa con periodos de remisión y recaída; los periodos de remisión son más cortos y presentan peores respuestas conforme se avanza en las líneas de tratamiento. Resumidamente, los tipos de respuesta se clasifican en respuesta parcial (RP), muy buena respuesta parcial (MBRP), respuesta completa (RC) y enfermedad mínima residual (EMR). Los resultados del Grupo Español de Mieloma confirman que la profundidad de respuesta muestra una asociación significativa con la supervivencia. Así, la EMR negativa supera a la RC como marcador pronóstico de la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en todo el espectro de pacientes con MM², por lo que debería considerarse un criterio de valoración fundamental en los pacientes con MM aptos para tras-

plante y de edad avanzada en buenas condiciones, así como para la elección del tratamiento.

Algunos de los parámetros que se deben considerar en la recaída son: líneas previas de tratamiento, eficacia del tratamiento previo, toxicidad del tratamiento previo y características del paciente.

La primera aproximación al tratamiento del MM sintomático es considerar si el paciente puede ser candidato a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH). Habitualmente, se consideran candidatos a TAPH los pacientes menores de 65-70 años sin comorbilidades significativas (cardiopatía, diabetes mellitus mal controlada, etc.).

El tratamiento de los pacientes no candidatos a TAPH es la indicación en la que más fármacos se están aprobando en los últimos años. Sin embargo, hasta la comercialización en la década pasada de fármacos con nuevos mecanismos de acción, inmunomoduladores e inhibidores del proteosoma, el tratamiento de estos pacientes se basaba principalmente en esquemas de melfalán-prednisona, quimioterapia y corticoides en dosis altas. Actualmente, además de estos tratamientos clásicos, existen cuatro grupos de principios activos autorizados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA): inhibidores del proteosoma (bortezomib, carfilzomib e ixazomib), inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida y pomalidomida), inhibidores de la histona deacetilasa (panobinostat) y anticuerpos monoclonales (elotuzumab y daratumumab)³. En la tabla 1 se recogen las indicaciones aprobadas por la EMA.

Las combinaciones de daratumumab-bortezomib-dexametasona (DvD), daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd), carfilzomib-dexame-

Tabla 1

Tratamientos aprobados para el mieloma múltiple por la EMA y financiados por el SNS en pacientes no candidatos a trasplante³

Principio activo	Esquema	Indicación
Bortezomib	Bortezomib-melfalán-prednisona*	Pacientes adultos con MM que no han sido previamente tratados y que no sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un TPH
	Bortezomib* Bortezomib-dexametasona* Bortezomib-doxorrubicina liposomal pegilada*	Pacientes adultos con MM en progresión que han recibido previamente al menos 1 tratamiento y que han sido sometidos o no son candidatos a TPH
Carfilzomib	Carfilzomib-dexametasona Carfilzomib-lenalidomida-dexametasona*	Pacientes adultos con MM que han recibido como mínimo 1 tratamiento previo
Ixazomib	Ixazomib-lenalidomida-dexametasona	Pacientes adultos con MM que hayan recibido al menos 1 terapia previa
Talidomida	Talidomida-melfalán-prednisona	Primera línea en MM no tratado en pacientes de ≥ 65 años de edad o no aptos para recibir quimioterapia en altas dosis
Lenalidomida	Lenalidomida-dexametasona*	Pacientes adultos con MM sin tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante Pacientes adultos con MM que hayan recibido al menos 1 tratamiento previo
Pomalidomida	Pomalidomida-dexametasona*	Pacientes adultos con MM resistente al tratamiento o recidivante que hayan recibido al menos 2 tratamientos previos (incluyendo lenalidomida y bortezomib) y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento
Panobinostat	Panobinostat-bortezomib-dexametasona	Pacientes adultos con MM resistente y/o en recaída que han recibido al menos 2 tratamientos previos con bortezomib y un agente inmunomodulador
Elotuzumab	Elotuzumab-lenalidomida-dexametasona	Pacientes adultos con MM que han recibido al menos 1 tratamiento previo
Daratumumab	Daratumumab*	Pacientes adultos con MM en recaída y resistente al tratamiento que hayan recibido previamente un inhibidor del proteosoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento
	Daratumumab-bortezomib-dexametasona Daratumumab-lenalidomida-dexametasona	Pacientes adultos con MM que han recibido al menos 1 tratamiento previo

EMA: Agencia Europea del Medicamento; MM: mieloma múltiple; SNS: Sistema Nacional de Salud; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos. *Tratamientos financiados por nuestro SNS a fecha de la redacción del artículo (noviembre de 2017).

sona (Kd) e ixazomib-lenalidomida-dexametasona (IRd) posiblemente se incluirán en la financiación del Sistema Nacional de Salud (SNS) por la Dirección General de Cartera Básica de Servicios en un breve periodo. Por otro lado, la Dirección ha emiti-

do la resolución de no financiación para las combinaciones con panobinostat y elotuzumab⁴.

Dentro de todos estos nuevos tratamientos, nuestro objetivo es revisar la eficacia, la seguridad y la posología del primer anticuerpo monoclonal comer-

cializado en España para el tratamiento del MM: daratumumab.

Daratumumab

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1κ que se une a la proteína CD38, expresada en la superficie de las células plasmáticas del MM⁵. Daratumumab puede inducir la lisis de células tumorales mediante citotoxicidad dependiente del complemento, citotoxicidad mediada por anticuerpos y fagocitosis celular dependiente de anticuerpos que expresan la proteína CD38. Además, se sabe que aumenta la clonicidad de los linfocitos T, lo que va asociado a efectos inmunomoduladores que podrían contribuir a la respuesta clínica.

Eficacia

Daratumumab en monoterapia

En mayo de 2016, en función de los resultados de dos ensayos clínicos, GEN501 en fase I/II (n= 42) y SIRIUS en fase II (n= 106)^{6,7}, daratumumab recibió la aprobación condicional de la EMA, mediante un procedimiento acelerado, para el tratamiento de pacientes adultos con MM en recaída y resistente al tratamiento que hubieran recibido previamente un inhibidor del proteosoma y un inmunomodulador y que hubieran presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento⁵.

Usmani et al.⁸ realizaron un análisis conjunto de los resultados de los estudios GEN502 y SIRIUS. Se analizaron 148 pacientes (con una mediana de edad de 64 años) diagnosticados de MM, que habían recibido una mediana de 5 (rango: 2-14) líneas previas de tratamiento, un 86,5% de ellos con resistencia a los inhibidores del proteosoma e inmunomoduladores. La mediana de duración del tratamiento fue de 3,4 meses (rango: 0,03-26), con una mediana de 12 administraciones (rango: 1-40). La tasa de respuesta (variable principal de eficacia) fue del 31,1% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 23,7-39,2). El 14% de los pacientes consiguió una MBRP o superior. La mediana de seguimiento fue de 20,7 meses (rango: 0,5-27,1) y la SLP y la SG fueron de 4 meses (IC del 95%: 2,8-5,6) y 20,1 meses (IC del 95%: 16,6-no evaluable), respectivamente.

Se observó una SLP y una SG mayores en los pacientes que consiguieron una mejor respuesta. Se constató que los pacientes que lograron una mínima respuesta/enfermedad estable (52%) alcanzaron una SLP de 18,5 meses, los que obtuvieron una respuesta-ORR (31,1%) no habían alcanzado aún la medida, y los que no lograron una estabilidad de la enfermedad (16,9%) tuvieron una SLP de 3,7 meses.

Desde su comercialización, daratumumab se convirtió en una alternativa eficaz en los pacientes altamente pretratados, ya que hasta ese momento no se habían observado resultados similares de SG en este perfil de pacientes. En los pacientes que han recibido muchas líneas de tratamiento, el MM se suele comportar de forma agresiva, y resulta muy difícil alcanzar respuestas profundas o duraderas, con una SG de en torno a 9 meses⁹. La utilización de pomalidomida-dexametasona, en un ensayo fase III, aleatorizado frente a dexametasona en altas dosis, realizado en un perfil de pacientes similar al de los ensayos GEN501 y SIRIUS (a excepción de la exposición previa a nuevos agentes), mostró una SLP de 4 meses (*hazard ratio* [HR]= 0,48; IC del 95%: 0,39-0,60; p <0,0001) y una SG de 12,7 meses (HR= 0,74; IC del 95%: 0,56-0,97; p= 0,0285)¹⁰.

Daratumumab en combinación con bortezomib-dexametasona o lenalidomida-dexametasona

En abril de 2017, los resultados de los estudios Pollux y Castor permitieron obtener la indicación de daratumumab, mediante procedimiento acelerado, en pacientes que hubieran recibido al menos un tratamiento previo^{5,11,12}.

En el ensayo clínico MMY3003 (estudio Pollux), un fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto, se comparó el uso de la combinación DRd (grupo con daratumumab) frente a lenalidomida-dexametasona (Rd) (grupo control)¹¹. Se incluyeron pacientes diagnosticados de MM resistente o en recaída que habían recibido una o más líneas previas de tratamiento (286 pacientes en el grupo con daratumumab y 283 en el grupo control). La mediana de edad de los pacientes era de 65 años (rango: 34-

89). Habían recibido una mediana de 1 (rango: 1-11) tratamiento previo (un 63,3% había recibido un trasplante autólogo, un 85,6% un inhibidor del proteosoma, un 55,2% un inmunomodulador y un 43,9% tanto un inhibidor del proteosoma como un inmunomodulador). Con una mediana de seguimiento de 13,5 meses, la SLP (variable principal de eficacia) no se alcanzó en el grupo de DRd, y fue de 18,4 meses en el grupo de Rd (HR= 0,37; IC del 95%: 0,27-0,52; $p < 0,0001$). Las tasas de SLP (DRd frente a Rd) fueron del 83,2 y el 60,1% a los 12 meses y del 77,9 y el 52,2% a los 18 meses, respectivamente. Se han presentado datos actualizados en el Congreso Europeo de Hematología de 2017 con una mediana de seguimiento de 25,4 meses. La SLP no se alcanzó con la DRd y fue de 17,5 meses con la Rd (HR= 0,41; IC del 95%: 0,31-0,53; $p < 0,0001$). A los 25 meses de seguimiento, el 68% de los pacientes tratados con DRd aún no había progresado. Se observaron diferencias (DRd frente a Rd) entre las tasas de respuestas (MBRP o superior), del 79 frente al 48% ($p < 0,0001$). Un 26% de los pacientes presentaba una EMR negativa con una sensibilidad de 10^{-5} .

En el ensayo clínico MMY3004 (estudio Castor), un fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto, se comparó el uso de la combinación DVd (grupo con daratumumab) frente a bortezomib-dexametasona (Vd) (grupo control)¹². Se incluyeron pacientes diagnosticados de MM resistente o en recaída que habían recibido una o más líneas de tratamiento previas (251 pacientes en el grupo con daratumumab y 247 en el grupo control). La mediana de edad de los pacientes era de 64 años (rango: 30-88). Habían recibido una mediana de 2 (rango: 1-10) tratamientos previos (un 61,2% un trasplante autólogo, un 65,5% bortezomib, un 75,5% un inmunomodulador y un 48,8% tanto un inhibidor del proteosoma como un inmunomodulador), aunque el 49% había recibido sólo una línea previa. Con una mediana de seguimiento de 7,4 meses, la SLP (variable principal de eficacia) no se alcanzó en el grupo de DVd, y fue de 7,2 meses en el grupo de Vd (HR= 0,39; IC del 95%: 0,28-0,53; $p < 0,0001$).

Se han presentado datos actualizados en el 53 Congreso Anual de la American Society of Clinical Oncology de 2017, con una mediana de seguimiento de 19,4 meses. Se observó una SLP de 16,7 meses con la combinación DVd y de 7,1 meses con la Vd (HR= 0,31; IC del 95%: 0,24-0,39; $p < 0,0001$). Se observaron diferencias (DVd frente a Vd) entre las tasas de respuestas (MBRP o superior), del 62 frente al 29% ($p < 0,0001$). En los pacientes que sólo habían recibido una línea de tratamiento aún no se ha alcanzado la mediana de SLP, ya que a los 18 meses de seguimiento el 68% no había progresado, frente al 12% en el grupo de Vd (HR= 0,19; IC del 95%: 0,12-0,29; $p < 0,0001$). Se observaron diferencias (DVd frente a Vd) entre las tasas de respuestas (MBRP o superior), del 76 frente al 42% ($p < 0,0001$). Un 14% de los pacientes presentó una EMR negativa, con una sensibilidad de 10^{-5} .

Los resultados de los estudios Pollux y Castor confirman lo que ya habíamos observado con otros esquemas, como KRd, es decir, que existe una mayor eficacia de los nuevos fármacos, al combinarlos con bortezomib y lenalidomida, respecto a los tratamientos estándar. Actualmente, el esquema aprobado y financiado en España de mayor eficacia para los pacientes que han recibido como mínimo un tratamiento previo es el KRd, con una SLP de 26,3 meses¹³. En poco tiempo también se incluirá en esta indicación la financiación por parte del SNS del esquema carfilzomib-dexametasona (Kd). Kd podría ser una buena opción en este grupo de pacientes, con una SLP de 18,7 meses (Kd) frente a 11,1 meses en el grupo control (Vd) (HR= 0,53; IC del 95%: 0,44-0,65; $p < 0,0001$), y una SG de 47,6 meses (Kd) frente a 40 meses (Vd) (HR= 0,791; IC del 95%: 0,648-0,964; $p = 0,010$)¹⁴. La dificultad para comparar los ensayos clínicos de los nuevos tripletes (KRd, DRd y DVd), todos con muy buenos resultados, conlleva la necesidad de considerar otros aspectos, como la tolerabilidad, los tratamientos recibidos o la conveniencia a la hora de elegir el esquema adecuado. La evaluación de la eficiencia y la selección de los pacientes candidatos a estos tratamientos serán muy importantes, ya que todas estas combinaciones suponen un elevado impacto económico.

Tabla 2

Efectos adversos más frecuentes de daratumumab en dosis de 16 mg/kg⁵⁻⁸

Efecto adverso	Incidencia total (n= 820)		Incidencia en monoterapia (n= 148)	
	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)
Infección del tracto respiratorio superior	52	5	22	<1
Reacción relacionada con la perfusión	48	6	48	3
Neutropenia	44	37	21	14
Trombocitopenia	37	23	22	14
Fatiga	34	5	42	2
Tos	31	<1	26	0
Anemia	31	16	28	18
Náuseas	22	1	30	0

Tabla 3

Posología de daratumumab⁵

Esquema	Duración del ciclo	Pauta posológica	Número de administraciones
Daratumumab o DRd	28 días	16 mg/kg/7 días (semanas 1-8) 16 mg/kg/14 días (semanas 9-24) 16 mg/kg/28 días (semana 25 en adelante)	23 en el primer año 13 en el segundo año y sucesivos
DVd	21/28 días*	16 mg/kg/7 días (semanas 1-9) 16 mg/kg/21 días (semanas 10-24) 16 mg/kg/28 días (semana 25 en adelante)	21 en el primer año 13 en el segundo año y sucesivos

DRd: daratumumab-lenalidomida-dexametasona; DVd: daratumumab-bortezomib-dexametasona. *La primera dosis de la pauta posológica cada 3 semanas se administra en la semana 10, y la primera dosis de la pauta posológica cada 4 semanas se administra en la semana 25.

Seguridad

En la tabla 2 se recogen los efectos adversos de daratumumab (16 mg/kg) observados en distintos ensayos clínicos. Se debe tener en cuenta que en la mayoría de estos pacientes daratumumab se utilizó combinado con otros tratamientos, como lenalidomida, bortezomib o pomalidomida. De ahí que también se hayan especificado los principales efectos adversos de daratumumab en monoterapia.

Cabe destacar las reacciones relacionadas con la perfusión, que aparecieron en el 46% de los pacientes en la primera infusión, en el 2% en la segunda y en el 3% en infusiones sucesivas⁵. Sólo un 6% fueron de grado 3, y menos del 1% en la segunda y sucesi-

vas infusiones. La mediana del tiempo hasta la aparición de una reacción fue de 1,4 horas. Aunque en el 42% de los casos se interrumpió la infusión, en ningún paciente se produjo una interrupción del tratamiento. Se recomienda la administración de corticoides, paracetamol y antihistamínicos entre 1 y 3 horas antes de empezar la perfusión. Para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión diferidas se recomienda la administración de corticoides en los 2 días siguientes a la administración en el caso de daratumumab en monoterapia, y sólo al día siguiente de su administración en los esquemas DRd y DVd.

En general, daratumumab presenta una buena tolerancia, con un relativamente bajo porcentaje de

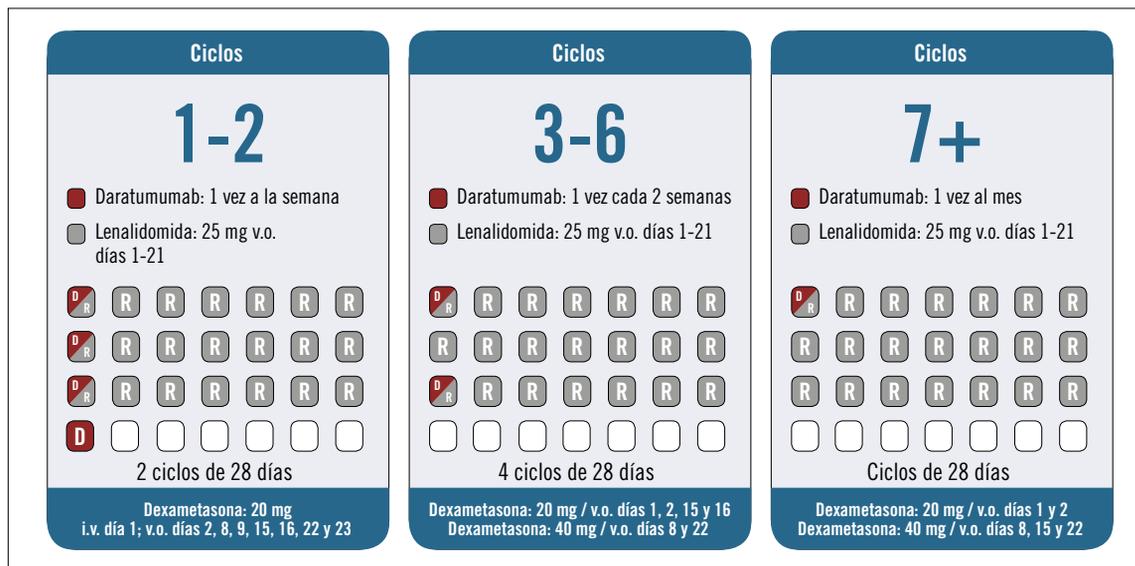


Figura 1. Esquema de administración de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd)

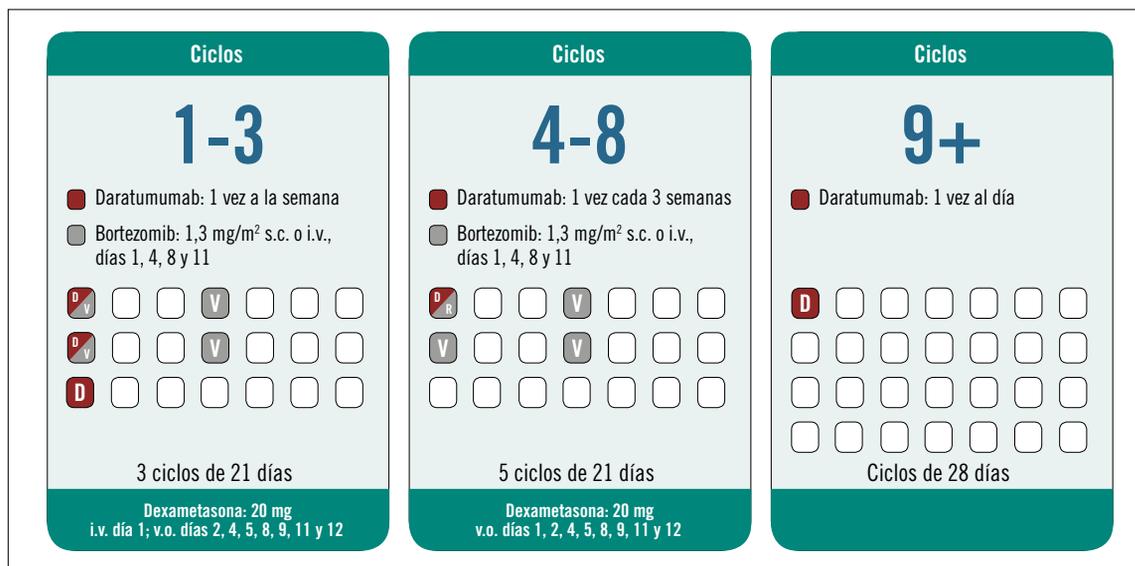


Figura 2. Esquema de administración de daratumumab-bortezomib-dexametasona (DVd)

pacientes que suspenden el tratamiento por efectos adversos: el 4,1% en monoterapia, el 9,5% en DVd (frente al 9,3% de Vd) y el 12% en DRd (frente al 13% en Rd)^{8,11,12}.

Posología

La dosis recomendada de daratumumab en todas sus indicaciones es de 16 mg/kg y se administra mediante infusión i.v. tras su dilución en cloruro só-

dico al 0,9%⁵. Se dispone de dos presentaciones de daratumumab para administración i.v.: vial de 100 mg/5 mL y vial de 400 mg/20 mL. La primera administración se debe realizar en un volumen de dilución de 1.000 mL y en un tiempo mínimo de 6,5 horas, la segunda en un volumen de dilución de 500 mL y en un tiempo mínimo de 4 horas y las sucesivas en un volumen de dilución de 500 mL y en un tiempo mínimo de 3,5 horas.

Los hematólogos y los farmacéuticos deben tener en cuenta especialmente que la pauta posológica de daratumumab varía en función de si se administra en monoterapia, combinado con lenalidomida o con bortezomib (tabla 3), lo que podría llevar a errores de administración. En cuanto al orden de administración en el esquema DVd, bortezomib será administrado al final de la perfusión de daratumumab.

En todos los esquemas, a partir de la semana 25, el paciente sólo tendría que acudir al hospital para la administración de daratumumab cada 4 semanas, pues también los ciclos de bortezomib habrían finalizado. En las figuras 1 y 2 se muestran los esquemas de administración de DRd y DVd, respectivamente.

Bibliografía

1. Las cifras del cáncer en España 2016. Sociedad Española de Oncología Médica [consultado en octubre de 2017]. Disponible en: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/las_cifras_del_cancer_en_esp_2016.pdf
2. Lahuerta JJ, Paiva B, Vidriales MB, et al. Depth of response in multiple myeloma: a pooled analysis of three PETHEMA/GEM clinical trials. *J Clin Oncol*. 2017; 35(25): 2.900-2.910.
3. European Public Assessment Reports: Velcade, Kyprolis, Ninlaro, Thalidomide, Revlimid, Imnovid, Farydak, Empliciti, Darzalex. Londres: European Medicines Agency, 2007 [consultado en noviembre de 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WCOB01ac058001d124
4. Informe de posicionamiento terapéutico de elotuzumab (Empliciti®) y panobinostat (Farydak®) en mieloma múltiple. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [consultado en noviembre de 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm#mieloma-multiple>
5. European Public Assessment Reports: Darzalex. Londres: European Medicines Agency, 2007 [consultado en noviembre de 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004077/WC500207296.pdf
6. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015; 373(13): 1.207-1.219.
7. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2016; 387(10.027): 1.551-1.560.
8. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2016; 128(1): 37-44.
9. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia*. 2012; 26(1): 149-157.
10. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14(11): 1.055-1.066.
11. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016; 375(14): 1.319-1.331.
12. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016; 375(8): 754-766.
13. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015; 372(2): 142-152.
14. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(10): 1.327-1.337.