

DVMP-estudio ALCYONE. Daratumumab en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona

María Victoria Mateos

Servicio de Hematología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. IBSAL

Introducción

El mieloma múltiple (MM) es la segunda enfermedad neoplásica en orden de frecuencia. La mediana de edad de los pacientes en el momento del diagnóstico supera los 65 años, lo que significa que la mayoría de los pacientes con MM de nuevo diagnóstico no serán candidatos a recibir un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, que queda reservado para los pacientes jóvenes, habitualmente con una edad inferior a 65 años¹.

Desde el punto de vista clínico, los pacientes con MM se presentan habitualmente con un componente monoclonal en suero y/u orina e infiltración en la médula ósea por células plasmáticas, junto con manifestaciones clínicas, entre las cuales las más frecuentes son la anemia y las lesiones óseas, seguidas de la hipercalcemia y/o la insuficiencia renal. Sin embargo, existe una heterogeneidad clonal en el MM en que las células plasmáticas no evolucionan de una manera lineal, además de una posible heterogeneidad subclonal. El microambiente medular también es importante y, por todo ello, esta complejidad ha condicionado que el tratamiento de los pacientes con MM haya avanzado hacia combinaciones múltiples de fármacos con diferentes mecanismos de acción. Ambas situaciones, junto con el mejor conocimiento de la biología de la enfermedad y con la introducción de nuevas combinaciones farmacológicas, han posibilitado un aumento significativo de la supervivencia global (SG) de los pacientes con MM².

Opciones de tratamiento para pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante

La combinación de melfalán y prednisona (MP) fue el estándar de tratamiento para esta población de pacientes durante más de 40 años hasta la llegada de bortezomib alrededor del inicio del nuevo siglo, el primer inhibidor de proteasoma que se introdujo en la clínica. Bortezomib en combinación con MP (VMP) es uno de los estándares de tratamiento para los pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante, basado en el estudio VISTA, un ensayo en fase 3 aleatorizado en el que se comparaba VMP frente a MP. Este estudio demostró que VMP es superior a MP en términos de tiempo hasta la progresión (TTP) (24 frente a 16,6 meses) y SG (56 frente a 43 meses), sin olvidar que esta combinación permitió que hasta un 30% de este tipo de pacientes alcanzara la remisión completa (RC), categoría de respuesta que era prácticamente inexistente tras el tratamiento con MP³.

En este esquema de tratamiento, bortezomib se administraba 2 veces por semana durante los primeros 4 ciclos, y 1 vez por semana durante los siguientes 5 ciclos. Desde el punto de vista de la toxicidad, y teniendo en cuenta que en este estudio bortezomib se administró por vía intravenosa, hasta un 13% de los pacientes desarrollaron neuropatía periférica (NP) de grado 3-4.

Basándose en estos resultados, el Grupo Español de Mieloma (GEM) realizó un ensayo clínico (GEM05 mayores) para intentar optimizar la administración del esquema VMP, con el objetivo de disminuir la toxicidad y mantener la eficacia⁴. Para ello, se planteó una

Correspondencia: M.V. Mateos. P.º San Vicente, 58-182. 37007 Salamanca.

Correo electrónico: mvmateos@usal.es

inducción inicial con 6 ciclos, en los cuales bortezomib se administraba 2 veces por semana sólo durante el primer ciclo para reducir la carga tumoral de una manera rápida, seguido de 5 ciclos adicionales en que bortezomib se administraba 1 vez por semana. Tras los 6 ciclos de inducción, los pacientes recibieron una pauta de mantenimiento con bortezomib (4 dosis los días 1, 4, 8 y 11 cada 3 meses hasta un máximo de 3 años) junto con prednisona o talidomida. Esta aproximación permitió reducir la incidencia de NP al 7% y mantener, o incluso mejorar, la eficacia con respecto al estudio VISTA (TTP de 35 meses y SG no alcanzada con un 70% de pacientes vivos a los 3 años)⁴. Estos resultados fueron confirmados por otro estudio realizado por el Grupo Italiano GIMEMA⁵.

Otras opciones posibles para el tratamiento de pacientes con MM de nuevo diagnóstico y no candidatos a trasplante incluyen el tratamiento continuo con lenalidomida y dexametasona (Rd) o bortezomib más Rd (VRd) durante 8 ciclos seguido de Rd continuo^{6,7}.

Posteriormente, y debido a la eficacia y el buen perfil de toxicidad del anticuerpo monoclonal daratumumab en el tratamiento de los pacientes en recaída, ya sea como fármaco único o en combinación con otros estándares, fue evaluado en combinación con el estándar VMP, observando un perfil de seguridad aceptable que condicionó la realización del estudio aleatorizado ALCYONE, en que VMP se comparó con daratumumab más VMP (DVMP).

DVMP frente a VMP en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante

En este estudio en fase 3 se incluyeron 706 pacientes que fueron aleatorizados a recibir el estándar VMP, 9 ciclos, o VMP más daratumumab⁴. En cuanto al diseño del estudio, cabe destacar que el esquema VMP seleccionado se basó en el estudio anteriormente citado del GEM⁴, con ciclos de 6 semanas de duración. El primer ciclo incluía la administración de bortezomib (1,3 mg/m²) 2 veces por semana (8 dosis de bortezomib), y en los 8 ciclos siguientes bortezomib se administraba 1 vez por semana. En todos los ciclos, melfalán (9 mg/m²) y prednisona (60 mg/m²) se administraban v.o. durante los primeros 4 días de cada ciclo. Daratumumab se añadió en el grupo experimental en la dosis convencional de 16 mg/kg i.v. con la siguiente pauta posológica: semanal durante el primer ciclo (6 dosis) y cada 3 semanas durante los ciclos 2-9 (18 dosis). Tras los primeros 9 ciclos (54 semanas de duración), el grupo de VMP terminaba el esquema según el estándar de tratamiento, mientras que el grupo de DVMP continuaba recibiendo daratumumab 1 vez al mes en ciclos de 4 semanas de duración hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de episodios adversos que impidieran su continuación⁸ (Figura 1).

Las características basales de los pacientes incluidos en el estudio fueron adecuadas para una

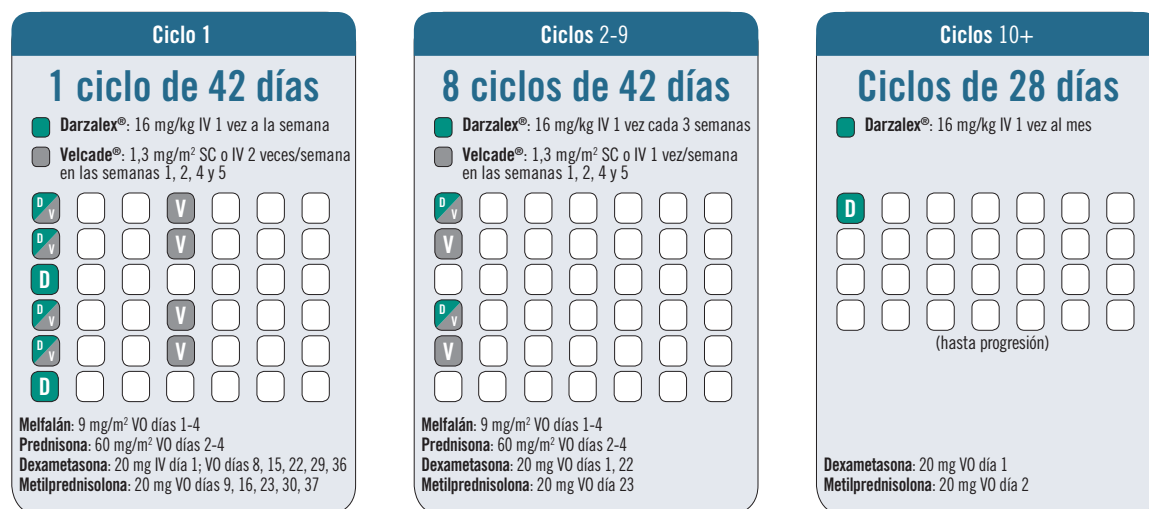


Figura 1. Esquema posológico del estudio ALCYONE

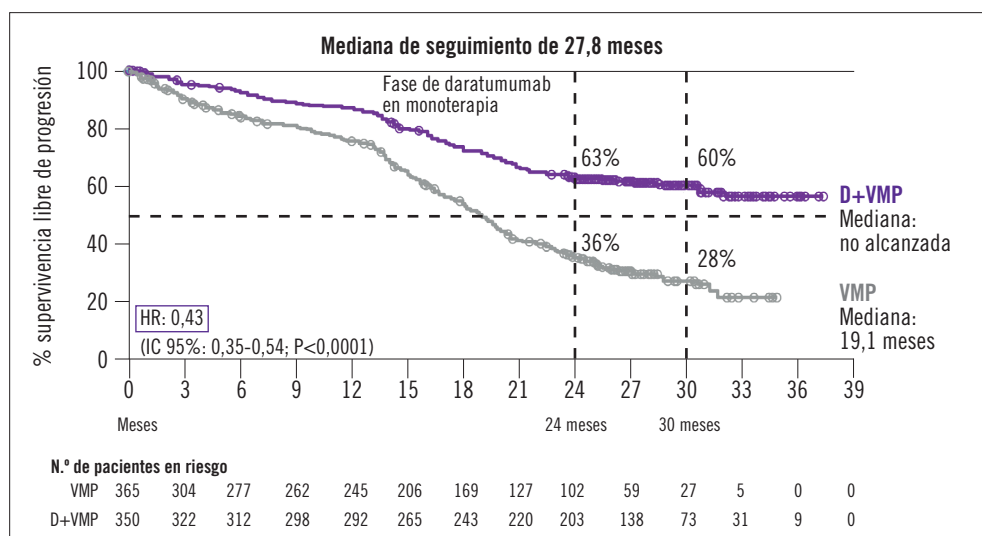


Figura 2. Curvas de supervivencia libre de progresión con los esquemas D+VMP y VMP. Estudio ALCYONE (Extraído de Dimopoulos MA, et al. ASH 2018)

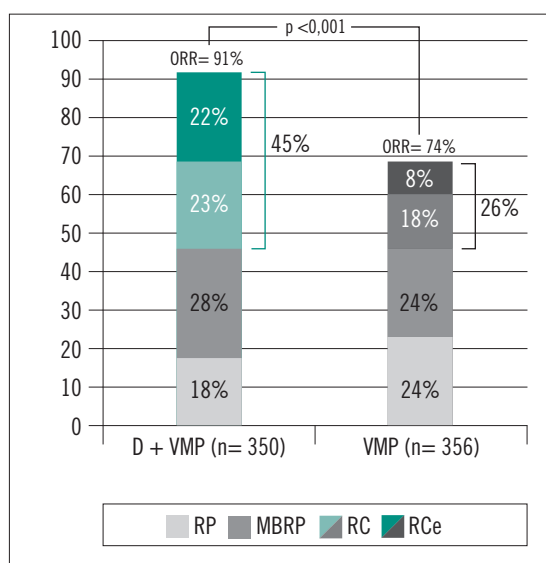


Figura 3. Respuestas observadas en el estudio ALCYONE con los esquemas D+VMP y VMP (Adaptado de Dimopoulos MA, et al. ASH 2018)

población de pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante, con una mediana de edad de 71 años (rango: 40-93), con un 30% de los pacientes con una edad ≥ 75 años, un 38% con estadio ISS 3 y un 16% con alguna alteración citogenética de alto riesgo⁸.

El objetivo principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP): el primer análisis se realizó cuando la mediana de seguimiento era de 18 meses y se observó que la adición de daratumumab a VMP re-

ducía la probabilidad de progresar y/o de fallecer en un 50%⁸. La mediana de SLP no se había alcanzado para DVMP y fue de 18,1 meses para VMP. El segundo análisis se realizó con un seguimiento de 28 meses y confirmó la superioridad de DVMP frente a VMP, aún sin alcanzarse la mediana de SLP para DVMP, con una *Hazard ratio* (HR) de 0,43⁹ (Figura 2). Además, se observó que, tras suspender VMP, el tratamiento continuo con daratumumab mensual es efectivo, manteniendo la SLP y aumentando la profundidad de las respuestas alcanzadas. En cuanto a las respuestas observadas, el beneficio es significativo para DVMP frente a VMP, y el 91% de los pacientes que reciben DVMP alcanzan, al menos, una respuesta parcial (RP). Pero, lo que es más importante, en la última actualización se ha observado que la tasa de RC ha aumentado hasta el 45%, similar a la que se podría esperar en pacientes jóvenes candidatos a trasplante autólogo (Figura 3).

Se ha evaluado la enfermedad mínima residual (EMR) mediante técnicas moleculares (Adaptive clonoSEQ® Assay) con una sensibilidad de 10^{-5} , y se ha observado que los pacientes que alcanzan una EMR negativa presentan, con el seguimiento actual, una excelente SLP, aplicado tanto a VMP como a DVMP. Sin embargo, la proporción de pacientes que alcanza una EMR negativa con DVMP llega a un 27%, frente a un 7% con VMP^{9,10}.

El perfil de toxicidad es bueno y no se observaron diferencias relevantes en la incidencia de aconteci-

mientos adversos entre VMP y DVMP⁸. El efecto adverso de grado 3-4 más frecuente fue la neutropenia, un 40% con DVMP y un 39% con VMP. La tasa de infecciones de grado 3-4 fue mayor en el grupo de DVMP, entre las cuales la más frecuente en ambos grupos fue la neumonía (del 11% con DVMP y del 4% con VMP). La mayoría de las infecciones se resolvieron, incluida la neumonía, y la tasa de interrupción de tratamiento debido a la infección fue baja y muy similar entre los 2 grupos (el 1,4% con DVMP frente al 0,9% con VMP), incluido 1 paciente de cada grupo que interrumpió el tratamiento por neumonía⁸.

Cabe destacar que en el grupo de pacientes tratados con DVMP, la tasa de neuropatía periférica fue baja, del 28% de cualquier grado y sólo un 1% de grado 3-4, así como la tasa de reacciones relacionadas con la infusión de cualquier grado, que ocurrió en el 28% de los pacientes, aun cuando no se realizó ninguna modificación en la administración del fármaco con respecto a la ficha técnica⁸.

La percepción de los pacientes también se recogió a través de cuestionarios de calidad de vida. Éstos experimentaron una mejoría significativa en la calidad de vida durante el tratamiento, aunque más pacientes lograron un cambio significativo cuando fueron tratados con DVMP¹¹.

En el estudio ALCYONE se contemplaron en su diseño distintos análisis de subgrupos de pacientes de especial relevancia, con resultados siempre significativamente favorables a DVMP, independientemente del subgrupo:

- Pacientes ≥ 75 años. La edad mayor o menor de 75 años fue un factor de estratificación; en el estudio se incluyeron aproximadamente 200 pacientes mayores de 75 años. La superioridad de DVMP frente a VMP se mantuvo para la población mayor de 75 años, tanto en términos de SLP (HR= 0,53) como en tasa de respuestas (88%), respuestas completas (41%) y tasa de pacientes con EMR negativa (24%). El perfil de toxicidad no fue diferente al de la población global, por lo que DVMP es un estándar también para los pacientes mayores de 75 años¹².
- Pacientes con insuficiencia renal. El límite de aclaramiento de creatinina (CICr) para entrar en el ensayo fue de 40 mL/min. Se incluyeron casi 300 pa-

cientes en el estudio con una función renal deteriorada (CICr entre 40 y 60 mL/min). La superioridad de DVMP frente a VMP se mantuvo en el subgrupo de pacientes con insuficiencia renal moderada en términos de SLP, respuestas y toxicidad. La presencia de insuficiencia renal moderada no excluye el uso de DVMP como opción de tratamiento¹³.

Todos estos resultados confirman que DVMP es un nuevo estándar de tratamiento para los pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante, y el ALCYONE es el primer estudio aleatorizado en pacientes con MM de nuevo diagnóstico en el que daratumumab se añade a uno de los estándares de tratamiento en primera línea, VMP.

¿Cuál es el futuro de esta terapia?

¿Es posible optimizar DVMP?

La inmunoterapia, en este caso a través del anticuerpo monoclonal daratumumab, se ha incorporado ya a la estrategia terapéutica del MM. Aunque la mayoría de los estudios cuyos resultados conocemos hasta ahora se realizaron en el contexto del mieloma en recaída/refractario, es probable que los pacientes obtengan un mayor beneficio cuando la inmunoterapia se incorpore en fases tempranas del tratamiento¹⁴. De hecho, a la luz de los resultados del estudio ALCYONE, DVMP se sitúa como un nuevo estándar de tratamiento para utilizar en pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante.

Pero existen otras combinaciones de inmunoterapia que incluyen daratumumab en primera línea de tratamiento, en la misma población de pacientes no candidatos a trasplante, que probablemente acabarán convirtiéndose también en estándares de tratamiento, como DRd (daratumumab, lenalidomida, dexametasona) de manera más próxima, o DVRd (daratumumab, bortezomib, lenalidomida, dexametasona) en un futuro. La elección de uno u otro tendrá que estar condicionada por factores relacionados tanto con el paciente como con la enfermedad, sin olvidar la disponibilidad farmacológica.

VMP ha sido un estándar de tratamiento durante los últimos 10 años basado en el estudio VISTA, optimizado después por el GEM en dos sentidos: admi-

nistración de bortezomib semanal y su uso como pauta de mantenimiento. En el futuro próximo, daratumumab se añadirá a VMP, y DVMP será el estándar que reemplace al VMP convencional. Además de la administración semanal de bortezomib, que es ya un estándar tanto por su comodidad como por el mejor perfil de toxicidad, sería posible utilizar este fármaco como mantenimiento para añadirlo a daratumumab tras finalizar los 9 ciclos de DVMP. El efecto aditivo de bortezomib y daratumumab ya se ha demostrado en el ensayo CASTOR en el MM en recaída, e igualmente la eficacia y la seguridad de bortezomib de mantenimiento en varios estudios en el MM de nuevo diagnóstico, tanto en candidatos como en no candidatos a recibir trasplante^{4,5,15}. Por ello, esta vía de optimización que incluiría administrar DVMP durante 9 ciclos seguido de daratumumab y bortezomib de mantenimiento, administrando bortezomib una dosis cada 2 semanas durante dos años, y daratumumab mensual hasta progresión, permitiría probablemente profundizar más en la calidad de la respuesta alcanzando una tasa mayor de pacientes en EMR negativa, lo que se traduciría en una SLP más prolongada y –aspecto más relevante– sin incrementar la toxicidad y sin un impacto significativo en los costes.

El mayor beneficio de utilizar DVMP optimizado sería que, potencialmente, algunos pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante tras el diagnóstico de su enfermedad podrían recibir una única línea de tratamiento y alcanzar con ella la expectativa de vida esperada en esta población. ■

Bibliografía

- Mateos MV, Ocio EM, Paiva B, Rosinol L, Martínez-López J, Blade J, et al. Treatment for patients with newly diagnosed multiple myeloma in 2015. *Blood Rev.* 2015; 29(6): 387-403.
- Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2011; 364(11): 1.046-1.060.
- 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; 359(9): 906-917.
- Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, Gutiérrez N, Teruel AI, De Paz R, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11(10): 934-941.
- Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, Cavalli M, Larocca A, Ria R, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 5.101-5.109.
- 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; 371(10): 906-917.
- Durie BG, 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. *Lancet.* 2017; 389(10068): 519-527.
- 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; 378(6): 518-528.
- Dimopoulos MA, Mateos MV, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. One-year update of a phase 3 randomised study of daratumumab plus bortezomib, melphalan and prednisone (D-VMP) versus bortezomib, melphalan and prednisone (VMP) in patients with transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): ALCYONE. *ASH 2018.* San Diego, oral presentation [abstract 152].
- Dimopoulos MA, Mateos MV, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. One-year update of a phase 3 randomised study of daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone (D-VMP) versus bortezomib, melphalan, and prednisone (VMP) in patients (Pts) with transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): ALCYONE. *Blood.* 2018; 132 [abstract 156].
- Gries KS, Fastenau J, Chen Y, Wang J, Fai Ho K, Wroblewski S, et al. Health-related quality of life in patients with newly diagnosed multiple myeloma who are ineligible for stem cell transplantation: results from the ALCYONE trial. *ASCO Annual Meeting.* Chicago, 1-5 de junio de 2018. Poster 8042.
- San Miguel JF, Iida S, Blade J, Mateos MV, Lee JJ, Garg M, et al. Daratumumab plus bortezomib-melphalan-prednisone (VMP) in elderly (≥ 75 years of age) patients with newly diagnosed multiple myeloma ineligible for transplantation (ALCYONE). *European Hematology Association Congress: oral presentation [abstract S107].*
- Cavo M, Dimopoulos MA, San-Miguel J, Jakubowiak A, Suzuki K, Yoon SS, et al. Impact of baseline renal function on efficacy and safety of daratumumab plus bortezomib-melphalan-prednisone (VMP) in newly diagnosed multiple myeloma patients ineligible for transplantation (ALCYONE). *European Hematology Association Congress: poster presentation PF583.*
- Franssen LE, Mutis T, Lokhorst HM, Van de Donk NWCJ. Immunotherapy in myeloma: how far have we come? *Ther Adv Hematol.* 2019; 10 [DOI: 10.1177/2040620718822660].
- 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): 754-766.