

Daratumumab más lenalidomida y dexametasona en mieloma de reciente diagnóstico

Núria Claros Barrachina, Hematología, Hospital General, Castellón.

PALABRAS CLAVE: mieloma múltiple, daratumumab, lenalidomida.

KEYWORDS: *multiple myeloma, daratumumab, lenalidomide.*

Especialidades: Oncología, Hematología y hemoterapia, Medicina General

Enlace a la revista original: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1817249>

ABSTRACT

El tratamiento estándar en paciente con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico no candidato a trasplante autólogo de células madre es lenalidomida y dexametasona. Este estudio pretende determinar si la adición de daratumumab puede reducir el riesgo de progresión y muerte en esta población. Se estudian 737 pacientes y se continúa el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o efectos adversos inaceptables. El objetivo primario fue la supervivencia libre de progresión. El riesgo de progresión o muerte fue significativamente menor en los pacientes que recibieron daratumumab más lenalidomida y dexametasona.

Lenalidomide plus dexamethasone is a standard treatment for patients with newly diagnosed multiple myeloma who are ineligible for autologous stem-cell transplantation. This study pretends to determine whether the addition of daratumumab would significantly reduce the risk of disease progression or death in this population. They studied 737 patients. Treatment was continued until the occurrence of disease progression or unacceptable side effects. The primary end point was progression-free survival. The risk of disease progression or death was significantly lower among those who received daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone.

ARTÍCULO

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia hematológica producida por una proliferación de células plasmáticas clonales. El tratamiento de primera línea depende del paciente. En los jóvenes es quimioterapia a altas dosis seguido de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE). Para pacientes no candidatos a TASPE, el tratamiento estándar son alquilantes, glucocorticoides, inmunomoduladores, inhibidores del proteasoma y nuevos fármacos. Daratumumab es un antiCD 38 con actividad antitumoral e inmunomoduladora, aprobado inicialmente en monoterapia en pacientes muy tratados. En este estudio fase 3 se comprueban los beneficios de añadir daratumumab a la combinación lenalidomida-dexametasona (DRD) vs lenalidomina-dexametasona sola (RD) en pacientes con MM de nuevo

diagnóstico no candidatos a TASPE. Se incluyeron 737 pacientes, 368 DRD y 369 RD, con características similares entre ambos grupos con un tiempo de tratamiento similar.

La media de seguimiento fue de 28 meses, objetivándose progresión de la enfermedad o muerte en 26.4% de pacientes con DRD y en 38.8% de los pacientes con RD. La supervivencia libre de progresión (SLP) no se alcanzó en el grupo de DRD y fue de 31.9 meses en el de RD. En el grupo de pacientes con intención de tratar, DRD fue significativamente superior cuanto a respuestas completas (47.6% vs 24.9%), así como mejores tasas de muy buena respuesta parcial (79.3% vs 53.1%). La respuesta global fue del 92.9% en DRD vs 81.3% en RD ($p < 0.001$). La enfermedad mínima residual (EMR) fue 3 veces mayor en el grupo de daratumumab. El tiempo hasta la respuesta fue de 1.05 meses para ambos grupos y el tiempo hasta respuesta completa (RC) 10.4 meses para DRD y 11.2 meses para RD.

El efecto adverso (EA) más frecuente fue neutropenia (50% DRD y 35.3% en RD) y la más grave neumonía (13.7% DRD y 7.9% RD), observándose el fallecimiento como EA en el 6.9% de pacientes con DRD y 6.3% con RD. Estos EA obligaron a discontinuar el estudio en un 7.1% de pacientes con DRD y 15.9% de RD.

En este ensayo, la adición de daratumumab resultó en una SLP significativamente más larga, así como una mayor tasa de respuesta, profundidad y duración de la respuesta. En el grupo de DRD se observó una mayor incidencia de neutropenia e infecciones.

COMENTARIO

El MM afecta a adultos de todas las edades, pero más frecuentemente a personas mayores, siendo la mayor carga de muertes relacionadas con la enfermedad entre 65 a 84 años. En estos pacientes, el tratamiento es un desafío puesto que son más frágiles y a menudo presentan comorbilidades, por lo que se requiere disminuir dosis de quimioterapia con la consiguiente disminución de eficacia.

Un estándar de tratamiento en estos pacientes no candidatos a TASPE es la combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (VTD) o RD, aprobado tras estudio FIRST¹, en el que RD era administrada hasta la progresión de la enfermedad, resultando en una mejor SLP y supervivencia general con un perfil de seguridad más favorable que el tratamiento con talidomida más melfalán y prednisona².

Con la aparición de nuevos fármacos contra otras dianas de la enfermedad, como daratumumab, un antiCD38, se han empezado a realizar estudios con nuevas combinaciones. Este fármaco se aprobó para pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico no candidato a TASPE basándose en los resultados del ensayo fase 3 ALCYONE en el que la adición de daratumumab a VTD prolongó significativamente la mediana SLP. Asimismo, se asoció con respuestas más profundas y duraderas sin aumentar la toxicidad general (a excepción de reacciones con la infusión y aumento infecciones)³.

En otro ensayo fase 3 que estudió el VTD con y sin adición de daratumumab, se comprobó un riesgo menor de progresión de la enfermedad o muerte que el mismo régimen sin

daratumumab. El régimen que contenía daratumumab se asoció con más infecciones grado 3 o 4.⁴

En un metanálisis (23 artículos con > 10.000 pacientes) que comparaba regímenes de quimioterapia en pacientes no candidatos a TASPE, se vio que los tripletes de fármacos DRD, VTD + daratumumab o bortezomib + RD, mostraron una SLP significativamente mejor en comparación con el estándar RD.⁵

La selección del régimen quimioterápico apropiado es un proceso que debe basarse de manera individual en las características clínicas de cada paciente. El desarrollo de nuevos fármacos como daratumumab parece efectivo en pacientes de edad avanzada con MM. Pese a ello, es preciso el estudio de nuevas combinaciones, así como de moléculas más específicas capaces de conseguir un mejor control de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Facon T, Dimopoulos MA. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood*. 2018 Jan 18;131(3):301-310. doi: 10.1182/blood-2017-07-795047. Epub 2017 Nov 17.
2. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med* 2014;371:906-917.
3. Syed YY. Daratumumab: A Review in Combination Therapy for Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Drugs*. 2019 Mar;79(4):447-454. doi: 10.1007/s40265-019-01080-6.
4. Mateos MV, Dimopoulos MA et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 2018 Feb 8;378(6):518-528. doi: 10.1056/NEJMoa1714678. Epub 2017 Dec 12.
5. Cao Y et al. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Ineligible for Stem-Cell Transplantation: Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019 Apr 29. pii: S2152-2650(19)30129-6. doi: 10.1016/j.clml.2019.04.009. [Epub ahead of print]