

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
 IPT-380/V1/15072025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de daratumumab (Darzalex®) en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona en pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico

Fecha de publicación: 15 de julio de 2025

Índice

Introducción.....	1
Daratumumab (Darzalex®)	2
Farmacología.....	4
Eficacia.....	4
Pacientes candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.....	4
Pacientes no candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.....	7
Seguridad.....	10
Pacientes candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.....	10
Pacientes no candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.....	11
Discusión	12
Pacientes candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.....	12
Pacientes no candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.....	15
Conclusión.....	17
Grupo de expertos	19
Anexo.....	20

Introducción

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia hematológica de etiología desconocida caracterizada por la proliferación clonal de células plasmáticas en la médula ósea, lo que provoca la producción excesiva de inmunoglobulinas monoclonales y una disfunción en la hematopoyesis normal. Esto da lugar a manifestaciones clínicas como anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal y lesiones óseas líticas, que son signos distintivos de la enfermedad (1,2). Se estima que el MM representa aproximadamente el 1-2% de todas las neoplasias y alrededor del 10-15% de los cánceres hematológicos en adultos. Su incidencia varía globalmente, con una tasa anual aproximada de 7 casos por cada 100.000 habitantes en Europa (3). La mediana de edad al diagnóstico es de 69 años, con una mayor prevalencia en varones (ratio 3:2 frente a mujeres) y poblaciones afroamericanas en comparación con caucásicos y asiáticos.



A pesar de los avances en el tratamiento, el MM sigue siendo una enfermedad incurable con episodios de remisión y recaída. En las últimas décadas, la introducción de agentes inmunomoduladores (IMiDs), inhibidores del proteasoma (IPs) y anticuerpos monoclonales ha mejorado significativamente la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) de los pacientes. Sin embargo, la resistencia al tratamiento y la progresión de la enfermedad siguen representando un desafío clínico considerable.

En los últimos años la investigación ha llevado a la aparición de nuevas familias de fármacos con actividad en el mieloma múltiple como son aquellos medicamentos basados en terapia celular adoptiva con células T con un receptor de antígeno quimérico (CAR, por sus siglas en inglés, *Chimeric Antigen Receptor*), por ejemplo ciltacabtagen autoleucl (4) o idecabtagen vicleucl (5), o anticuerpos biespecíficos como elranatamab (6), teclistamab (7) y talquetamab (8).

El manejo del MM depende de múltiples factores, entre ellos la edad del paciente, la presencia de comorbilidades, el estado funcional y la evaluación del riesgo citogenético. En los pacientes más jóvenes y con buen estado funcional, el tratamiento estándar incluye una terapia de inducción intensiva seguida de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) y tratamiento de mantenimiento. Tradicionalmente, los regímenes de inducción han combinado un inhibidor del proteasoma con un agente inmunomodulador y corticoides, destacándose combinaciones como bortezomib, talidomida y dexametasona (VTd) o bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRd), si bien este último sin indicación en ficha técnica para esta población.

Más recientemente, en luz de los resultados del ensayo clínico MMY3006 – CASSIOPEIA (9), se ha incorporado el uso del anticuerpo monoclonal daratumumab en combinación con VTd (D-VTd) como una opción terapéutica para estos pacientes. En este estudio fase III, aleatorizado (1:1) abierto y controlado con tratamiento activo, se estudió el uso de D-VTd frente a VTd durante 4 ciclos (fase de inducción) antes del trasplante, y dos ciclos en la fase de consolidación. Posteriormente, en una segunda parte, los pacientes fueron aleatorizados por segunda vez en dos grupos, recibiendo uno de ellos daratumumab en mantenimiento durante 2 años y en el otro grupo observación.

La adición de daratumumab al esquema VTd condujo a un aumento en la SLP, de la tasa de respuestas completas estrictas (RCe) y de la tasa de enfermedad mínima residual (EMR) negativa, acompañado también de un incremento en la toxicidad hematológica. Existe incertidumbre sobre el posible beneficio del uso de D-VTd sobre la SG de los pacientes, debido a la inmadurez de los datos y al efecto de los tratamientos posteriores sobre esta variable. Además, se desconoce el impacto que podría haber tenido el uso de lenalidomida como mantenimiento en el brazo de observación, puesto que éste es el tratamiento estándar (10).

Las características de las diferentes alternativas terapéuticas en el tratamiento del mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes candidatos a trasplante se encuentran reflejadas en la Tabla 1.

Por otro lado, en pacientes más mayores, con un peor estado funcional o con comorbilidades, no se contempla el TAPH. Si bien existen varias combinaciones que se pueden usar en este escenario, actualmente los que han demostrado un mayor beneficio son el esquema VRd, la combinación de daratumumab con bortezomib, melfalan y prednisona (D-VMP), y, más recientemente, a raíz de los resultados del ensayo clínico MMY3008 – MAIA (11), también la combinación de daratumumab con lenalidomida y dexametasona (DRd).

La ausencia de comparaciones directas entre los esquemas VRd, D-VMP y DRd limita la disponibilidad de evidencia que permita establecer una preferencia clara entre ellos. Las características de las diferentes alternativas terapéuticas en este escenario se encuentran reflejadas en la Tabla 2.

Daratumumab (Darzalex®)

Daratumumab está autorizado en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (D-VRd), para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico. Únicamente esta indicación será objeto de este informe. Inicialmente, obtuvo la indicación (opinión positiva del CHMP septiembre de 2024) en pacientes adultos



con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Posteriormente, en febrero de 2025, recibió la opinión positiva para la indicación incluyendo también a los pacientes no candidatos a TAPH.

Además, daratumumab está autorizado también para las siguientes indicaciones en mieloma múltiple (12):

- En combinación con lenalidomida y dexametasona o con bortezomib, melfalan y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que no son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- En combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.
- En combinación con pomalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido un tratamiento previo conteniendo un inhibidor del proteasoma y lenalidomida y fuesen refractarios a lenalidomida, o que han recibido al menos dos tratamientos previos que incluyan lenalidomida y un inhibidor del proteasoma y hayan presentado progresión de la enfermedad durante o después del último tratamiento.
- En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

Para la indicación objeto de este IPT ha sido aprobada exclusivamente la presentación subcutánea (sc). Daratumumab subcutáneo se presenta en forma de solución inyectable que se ha de administrar en el tejido subcutáneo del abdomen, aproximadamente a 7,5 cm a la derecha o izquierda del ombligo, durante aproximadamente 3 - 5 minutos.

En los pacientes candidatos a TAPH, daratumumab se administra en ciclos de 4 semanas acorde a la siguiente pauta posológica:

Fase de inducción:

- Semanalmente en las semanas 1 a 8 (8 dosis en total)
- Cada dos semanas en las semanas 9 a 16 (4 dosis en total)

Fase de consolidación:

- Cada dos semanas en las semanas 17 a 24 (4 dosis en total)

Mantenimiento:

- Cada 4 semanas en las semanas 25 en adelante

El mantenimiento se administra hasta progresión de la enfermedad, o hasta haber recibido 24 meses de tratamiento de mantenimiento en pacientes con enfermedad mínima residual negativa mantenida durante 12 meses.

En los pacientes no candidatos a TAPH, daratumumab se administra en ciclos de 3 semanas acorde a la siguiente pauta posológica:

- Semanalmente en las semanas 1 a 6 (un total de 6 dosis), cada 3 semanas en las semanas 7 a 24 (un total de 6 dosis) y cada 4 semanas desde la semana 25 hasta progresión de la enfermedad.

Previo a la administración de daratumumab sc se deben administrar corticoides, antipiréticos y antihistamínicos para prevenir la aparición de reacciones relacionadas con la perfusión (RRPs) que puedan requerir la interrupción del

tratamiento, así como corticoides los dos días siguientes, que pueden no ser necesarios si daratumumab se administra en combinación dentro de un esquema terapéutico que ya los incluya. Si el paciente no presenta ninguna RRP de importancia tras los primeros 3 ciclos, se pueden suspender los corticoides de los dos días posteriores a la administración si no forman parte del esquema terapéutico. Adicionalmente, en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se debe considerar incluir broncodilatadores de acción corta y prolongada, así como corticoides inhalados, los días posteriores a la administración. Si el paciente no presenta ninguna RRP de importancia tras los 4 primeros ciclos también se pueden suspender.

Daratumumab se debe administrar por un profesional sanitario en un entorno donde se disponga de equipamiento para la reanimación.

Farmacología

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 κ que se une a la proteína CD38 que se expresa con un nivel alto en la superficie de las células tumorales del mieloma múltiple, así como en otros tipos celulares y tejidos a diversos niveles (12). Daratumumab ha demostrado que inhibe la proliferación in vivo de las células tumorales que expresan la proteína CD38. De acuerdo con estudios in vitro, daratumumab puede utilizar diversas funciones efectoras y causar la muerte de las células tumorales mediada inmunológicamente (12,13). Estos estudios sugieren que daratumumab puede inducir lisis de células tumorales mediante citotoxicidad dependiente del complemento, citotoxicidad mediada por anticuerpos y fagocitosis celular dependiente de anticuerpos en neoplasias malignas que expresan la proteína CD38 (12).

Eficacia

Pacientes candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

Los datos de eficacia de daratumumab en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos provienen de los ensayos clínicos fase II MMY2004 (GRIFFIN) (14) y MMY2040 (PLEIADES) (15), y del ensayo pivotal fase III MMY3014 (PERSEUS) (16).

El ensayo PERSEUS es un ensayo clínico fase III, aleatorizado, abierto y controlado con comparador activo que estudia pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son elegibles para recibir quimioterapia de altas dosis (imprescindible para poder recibir un TAPH). El objetivo principal del estudio es comparar la eficacia de D-VRd frente a VRd en términos de supervivencia libre de progresión.

Se incluyeron pacientes adultos con edad comprendida entre 18 y 70 años, con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico, un estado funcional bueno (ECOG 0 - 2) y candidatos a recibir quimioterapia a altas dosis y TAPH.

Los pacientes, además de presentar $\geq 10\%$ de células plasmáticas monoclonales en médula ósea, o plasmocitoma confirmado con biopsia, deben cumplir al menos uno de los siguientes criterios analíticos o biomarcadores de la enfermedad:

- Hipercalcemia: Calcio sérico que supere $>0,25$ mmol/L el umbral máximo de normalidad, o un nivel $>2,75$ mmol/L
- Insuficiencia renal: Aclaramiento de creatinina <40 mL/min o creatinina sérica >177 μ mol/L.
- Anemia: Nivel de hemoglobina >2 g/dL por debajo del umbral mínimo de normalidad, o un nivel <10 g/dL.
- Lesiones óseas: Una o más lesiones osteolíticas objetivadas en radiografía, TC o PET-TC.
- Un porcentaje de células plasmáticas clonales en médula ósea $\geq 60\%$.
- Un cociente de cadenas ligeras libres en suero envueltas: no envueltas ≥ 100 .

- >1 lesión focal en estudios de resonancia magnética.

Se excluyeron pacientes que hubieran recibido o estuvieran recibiendo quimioterapia, así como TAPH, por una discrasia de células plasmáticas, permitiéndose solo el tratamiento con un curso corto de dexametasona a 40mg/día durante 4 días o dosis equivalentes, así como radiación para el tratamiento de plasmocitoma habiendo transcurrido al menos 14 días posteriormente hasta la aleatorización. Se excluyeron pacientes con signos de afectación meníngea, con neuropatía periférica o con dolor neuropático grado ≥ 2 , así como pacientes seropositivos para el virus de la inmunodeficiencia humana y pacientes que hubieran presentado una enfermedad maligna invasiva en los últimos 5 años desde la aleatorización (con la excepción de carcinoma escamoso cutáneo correctamente tratado, carcinoma localizado de cérvix o mama u otras lesiones no invasivas consideradas curadas por el investigador), y se restringió la inclusión de pacientes seropositivos para los virus de la hepatitis B y C, así como pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma con condiciones concretas.

Entre el 19 de enero de 2019 y el 3 de enero de 2020, se aleatorizaron 709 pacientes en proporción 1:1 a recibir D-VRd como tratamiento experimental o VRd como control activo. El tratamiento consiste en 4 ciclos de inducción, TAPH, 2 ciclos de consolidación y mantenimiento. Los ciclos son de 28 días de duración.

Brazo control (VRd):

- Bortezomib subcutáneo 1,3 mg/m² los días 1, 4, 8 y 11 de los ciclos 1 a 6.
- Lenalidomida oral 25 mg los días 1 a 21 de los ciclos 1 a 6. Posteriormente lenalidomida 10 mg oral días 1 a 28 (continuado) hasta progresión o toxicidad inaceptable.
- Dexametasona oral 40 mg los días 1 a 4 y 9 a 12 de los ciclos 1 a 6.
- Trasplante tras 4 ciclos de inducción. Debe llevarse a cabo dentro de las 6 semanas posteriores tras la finalización de la inducción. Posteriormente se inicia la consolidación entre 30 y 60 días postrasplante.

Brazo experimental (D-VRd):

- VRd, trasplante y lenalidomida de mantenimiento igual que en el brazo control
- Daratumumab subcutáneo 1.800 mg una vez a la semana en los ciclos 1 a 2 y cada dos semanas en los ciclos 3 a 6. Posteriormente se administra cada 28 días durante el mantenimiento hasta progresión o toxicidad inaceptable. Los pacientes en respuesta completa (RC) o mejor y EMR negativa sostenida durante 12 meses, tras haber recibido 24 meses de mantenimiento, pueden suspender daratumumab con la posibilidad de reiniciarlo si se pierde la RC sin progresión o se pierde la EMR negativa.

La aleatorización se estratificó según el estadio de la enfermedad acorde al *International Staging System (ISS)* en estadio I, II o III determinado por β -2 microglobulina y albúmina, y según citogenética en riesgo estándar o alto, determinado por la presencia de del(17p), t(4;14) o t(14;16). De los 709 pacientes incluidos, 335 recibieron D-VRd y 354 recibieron VRd.

Las características basales de los pacientes estuvieron bien balanceadas en ambos brazos de tratamiento. En la población por intención de tratar (ITT) la mediana de edad fue de 60 años, teniendo un 25,5% de los pacientes 65 años o más. El 41,3% eran mujeres. La mayoría de los pacientes presentaban ECOG 0 (63,3%) o ECOG 1 (31,3%). La mayoría de los pacientes presentaban riesgo ISS I (51,4%) y riesgo citogenético estándar (74,8%).

Un total de 46 (6,5%) presentaron desviaciones mayores del protocolo, 20 (5,6%) pacientes en el brazo de D-VRd y 26 (7,3%) pacientes en el brazo VRd, la mayoría de ellas por recibir medicación no permitida en el estudio (2,8%).

Objetivo principal

La variable principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión en la población ITT medida mediante un algoritmo informatizado, definida como tiempo desde la fecha de la aleatorización hasta la fecha de progresión de la

enfermedad (medida mediante los criterios del *International Myeloma Working Group* [IMWG] 2011) o muerte. El estudio se diseñó estimando una mediana de SLP de 63 meses para el brazo de VRd y de 91 meses para el brazo de D-VRd. Se calculó un tamaño de muestra de 690 participantes, y, al menos, 285 eventos para detectar una disminución del riesgo relativo de progresión o muerte de un 31% (HR=0,69) con una potencia del 85% y un alfa bilateral de 0,05.

El diseño del estudio incluyó dos análisis intermedios teniendo lugar aproximadamente a los 143 y 185 eventos de SLP (correspondiendo aproximadamente al 50% y al 60% del total de los eventos planeados). El nivel de significación de cada uno de los análisis sería determinado mediante el método Hwang-Shih-De Cani para controlar el error tipo I.

Con fecha de corte de 1 de agosto de 2023, se realizó el primer análisis intermedio al alcanzar un total de 153 eventos (54% de los eventos planeados) al cual le correspondería un p valor de 0,0126.

Tras una mediana de seguimiento de 47,5 meses (rango 0 - 54,4), la mediana de SLP no se alcanzó en ninguno de los dos brazos. Se habían dado un total de 50 (14,1%) eventos en el brazo de D-VRd y 103 (29,1%) eventos en el brazo de VRd, obteniendo un HR 0,42 (Intervalo de Confianza al 95% [IC95%] 0,3 – 0,59) $p < 0,001$. El análisis de SLP mediante Kaplan-Meier se encuentra en la Figura 1. Para su interpretación, se debe tener en cuenta que el 85,9% de los pacientes del brazo con D-VRd y el 70,9% de los pacientes en el brazo de VRd fueron censurados. El valor de p obtenido fue inferior al preespecificado como umbral de superioridad en el análisis intermedio.

Se estiman las tasas de SLP a 6 meses, 1, 2, 3 y 4 años, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas hasta la estimación a los 2 años. Los resultados del análisis de SLP, así como de las variables secundarias, se encuentran en la Tabla 3.

La SLP analizada por subgrupos mostró un beneficio consistente en todos los subgrupos, incluidos los preespecificados, con la única excepción del subgrupo exploratorio de la edad (Figura 2). Los pacientes se dividieron en el subgrupo de edad según su edad fuera < 65 años o ≥ 65 años, obteniendo un mayor beneficio en el subgrupo de los pacientes menores de 65 años, con una p de interacción =0,0022.

Objetivos Secundarios

Si bien se analizaron un total de 10 variables secundarias, las tres consideradas principales se analizaron de manera jerarquizada para controlar el error tipo I, siempre y cuando se cumpliera la premisa de obtener diferencias estadísticamente significativas en la variable principal. Estas fueron la tasa global de respuesta completa o mejor (en primer lugar), la tasa global de enfermedad mínima residual negativa (en segundo lugar) y supervivencia global (en tercer lugar) en la población ITT.

En cuanto a la tasa global de RC o mejor, se define como la proporción de pacientes que alcanzaron un estado de RC o RC estricta en cualquier momento durante el estudio, según los criterios del IMWG. El porcentaje de pacientes con RC o mejor fue estadísticamente superior en el brazo de D-VRd frente a VRd, aumentando la diferencia absoluta tras las diferentes fases hasta llegar a un 87,9% y del 70,1% respectivamente (Odds ratio [OR] 3,13 [IC95% 2,1 – 4,6] $p < 0,0001$) en el corte establecido.

Dado que se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la RC o mejor, también se midió la tasa global de EMR negativa, definida como la proporción de pacientes que alcanza EMR negativa (a un umbral $\leq 10^{-5}$) mediante secuenciación masiva de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés) tras un aspirado de médula ósea y logran una RC o mejor en cualquier momento después de la fecha de aleatorización durante el estudio.

El porcentaje de pacientes con EMR negativa fue superior en el brazo de D-VRd frente a VRd, profundizando a lo largo de las fases, siendo del 57,5% y del 32,5% respectivamente (OR 2,79 [IC95% 2,06 – 3,78] $p < 0,0001$) post-consolidación, y llegando hasta el 75,2% y del 47,5% respectivamente (OR 3,4 [IC95% 2,4 – 4,6] $p < 0,0001$) en el momento de corte.

La RC o mejor y la EMR negativa analizadas por subgrupos mostraron un beneficio consistente en todos los subgrupos, incluidos los preespecificados, con la única excepción del subgrupo exploratorio de la edad, de manera consistente con el análisis de subgrupos de la SLP. Se observó un mayor beneficio en el subgrupo de los pacientes menores de 65 años respecto a los de mayor edad, con una p de interacción =0,076 y una p de interacción =0,064 respectivamente.

Dado que se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la EMR negativa, también se midió la supervivencia global, definida como tiempo desde la fecha de aleatorización a la fecha de muerte por cualquier causa. En la fecha de corte, habían tenido lugar un total de 78 muertes, teniendo lugar 34 (9,6%) eventos en el brazo de D-VRd y 44 (12,4%) eventos en el brazo de VRd. No habiéndose alcanzado las medianas en ninguno de los brazos, se estimó un HR 0,73 (IC95% 0,47 – 1,14) $p > 0,05$. El análisis de SG mediante Kaplan-Meier se encuentra en la Figura 3.

Variables exploratorias

En cuanto al resto de variables secundarias, es importante destacar los procedimientos relacionados con la recolección de células madre, trasplante y tiempo hasta el injerto.

Aunque solo el tiempo hasta el injerto tras el TAPH fue un criterio predefinido, otros aspectos relacionados con el trasplante como la movilización, recolección y acondicionamiento, son importantes puesto que el objetivo de un tratamiento de inducción es conseguir llevar al paciente al TAPH.

El número de pacientes que inició el procedimiento de TAPH fue muy similar en el brazo de D-VRd y de VRd, siendo del 89,7% y 87% respectivamente. De los pacientes que se sometieron a movilización, un mayor porcentaje recibió plerixafor en el brazo de D-VRd (40%) que en el brazo de VRd (22,7%), y a pesar de esta medida, el número de células madre CD34+ recolectadas fue menor en el grupo D-VRd (Mediana: D-VRd: $5,52 \times 10^6$ /kg; VRd: $7,43 \times 10^6$ /kg) y 9 pacientes fracasaron en la movilización (frente a 3 en el brazo de VRd).

Estas diferencias encontradas en el proceso de movilización no se tradujeron en diferencias estadísticamente significativas en el propio TAPH. El porcentaje de pacientes que logró un injerto exitoso después del TPAH, según población ITT, no presentó diferencias entre el grupo D-VRd en comparación con el grupo VRd, con un 88,5% frente a 84,7%, respectivamente. Tampoco se encontraron diferencias en la tasa de reconstitución hematopoyética (D-VRd: 99,7%; VRd: 99,3%) ni en el tiempo medio hasta el injerto (D-VRd: 15,7 días vs VRd: 14,9 días).

También se mide la calidad de vida mediante el uso de cuestionarios, pero los datos no se encuentran incluidos en las fuentes disponibles.

Pacientes no candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

Los datos de eficacia de D-VRd en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que no son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos provienen del ensayo clínico fase III 54767414MMY3019 (CEPHEUS) (17).

El ensayo CEPHEUS es un ensayo clínico fase III, aleatorizado, abierto y controlado con comparador activo que estudia pacientes con mieloma múltiple que no son inicialmente candidatos a trasplante autólogo, o que sí lo son pero que voluntariamente deciden no realizarlo. El objetivo principal del estudio es comparar la eficacia de D-VRd frente a VRd en términos de tasa de EMR negativa.

Se incluyeron pacientes adultos sin límite de edad, con presencia de comorbilidades que pudieran contraindicar un TAPH si su edad estaba comprendida entre los 18 - 65 años, con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico y estado funcional bueno (ECOG 0-2).

Los pacientes, además de presentar $\geq 10\%$ de células plasmáticas monoclonales en médula ósea, o plasmocitoma confirmado con biopsia, deben cumplir al menos uno de los criterios analíticos o biomarcadores de la enfermedad citados anteriormente en los criterios de inclusión del ensayo PERSEUS.

Los criterios de exclusión más relevantes fueron los mismos que los citados previamente en el ensayo PERSEUS, sin embargo, los pacientes seropositivos para los virus de hepatitis B y C fueron excluidos en todos los casos en este estudio. Además, se excluyeron también aquellos pacientes que hubieran recibido un inductor fuerte del CYP3A4 dentro de 5 vidas medias previas a la aleatorización.

Entre el 11 de diciembre de 2018 y el 7 de octubre de 2019, se aleatorizaron 395 pacientes en proporción 1:1 a recibir D-VRd como tratamiento experimental o VRd como control activo. El tratamiento consiste en 8 ciclos de D-VRd o VRd, y posteriormente DRd o Rd hasta progresión o toxicidad inaceptable. Los ciclos 1 a 8 son de 21 días de duración y del 9 en adelante de 28 días de duración.

Brazo control (VRd):

- Bortezomib subcutáneo 1,3 mg/m² los días 1, 4, 8 y 11 de los ciclos 1 a 8.
- Lenalidomida oral 25 mg los días 1 a 14 de los ciclos 1 a 8. Posteriormente lenalidomida 25 mg oral días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días hasta progresión o toxicidad inaceptable.
- Dexametasona oral 40 mg los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 de cada ciclo de 21 días en los ciclos 1 a 8. Para los pacientes mayores de 75 años o con un índice de masa corporal (IMC) $< 18,5$ se permitía dexametasona 20 mg los días 1, 4, 8 y 11. En los ciclos 9 en adelante, se administró dexametasona 40 mg los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días (dexametasona 20 mg semanal si mayores de 75 años o IMC $< 18,5$).

Brazo experimental (D-VRd):

- VRd igual que en el brazo control
- Daratumumab subcutáneo 1.800 mg una vez a la semana en los ciclos 1 a 2, cada tres semanas en los ciclos 3 a 8, y cada 4 semanas en los ciclos 9 en adelante hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La aleatorización se estratificó según el estadio de la enfermedad acorde al ISS en estadio I, II o III determinado por β -2 microglobulina y albúmina, y según edad/elegibilidad para trasplante (< 70 años ilegible, < 70 años y rechaza trasplante o ≥ 70 años). De los 395 pacientes incluidos, 197 recibieron D-VRd y 198 recibieron VRd.

Las características basales de los pacientes estuvieron bien balanceadas en ambos brazos de tratamiento. En la población por ITT la mediana de edad fue de 70 años, teniendo un 55,4% de los pacientes 65 años o más. El 49,9% eran mujeres. La mayoría de los pacientes presentaban ECOG 1 (51,4%) o ECOG 0 (39,2%). La mayoría de los pacientes presentaban riesgo ISS II (37,5%), pero también estaban bien representados los pacientes con riesgo ISS I (34,4%) y riesgo ISS III (28,1%). Hasta un 27% de los pacientes incluidos cumplían criterios para recibir TAPH pero decidieron no hacerlo.

Un total de 21 (5,3%) pacientes presentaron desviaciones mayores del protocolo, 8 (4,1%) pacientes en el brazo de D-VRd y 13 (6,6%) pacientes en el brazo VRd, la mayoría de ellas por recibir medicación no permitida en el estudio (2,8%).

Objetivo principal

La variable principal del estudio fue la tasa global de EMR negativa en la población ITT, definida como la proporción de sujetos que alcanzan respuesta completa o mejor y EMR negativa (10^{-5}) medida mediante NGS tras un aspirado de médula ósea tras la aleatorización y antes de la progresión de la enfermedad o la administración de una terapia anti-mieloma posterior. El estudio se diseñó estimando una tasa de EMR negativa en el brazo de VRd del 35%, basado en estudios previos, y en la hipótesis que la adición de daratumumab mejoraría un 15% la tasa absoluta de EMR negativa. Se calculó un tamaño de muestra de 360 sujetos para detectar esta diferencia con una potencia del 80% y un alfa bilateral de 0,05.

El tamaño de muestra también fue calculado para detectar, con una potencia del 80% y un alfa bilateral de 0,05, una reducción relativa del riesgo de progresión o muerte del 37% (HR 0,63) con una mejora en la mediana de SLP de 43 meses a 68 meses.

El diseño del estudio no incluyó análisis intermedios para la variable principal, pero sí para la SLP medida como variable secundaria. Se incluyó un análisis intermedio teniendo lugar aproximadamente a los 98 eventos (60% del total de eventos estimados necesarios [en total 162]). Los niveles de significación para establecer la superioridad o futilidad del brazo experimental se establecieron en función del número de eventos de SLP observados según el método de O'Brien-Fleming.

Actualmente se dispone de datos de tres cortes en fechas diferentes:

- Un primer corte del 8 de abril de 2021, tras una mediana de seguimiento de 22,3 meses, en el cual se mediría la variable principal y la tasa de RC o mejor.
- Un segundo corte el 8 de septiembre de 2022, tras una mediana de seguimiento de 39,9 meses, en el cual se haría un análisis intermedio de la SLP y la EMR sostenida durante al menos 12 meses.
- Un tercer corte el 7 de mayo de 2024, tras una mediana de seguimiento de 58,7 meses, en el cual se realiza un análisis final de la SLP y análisis de la SG.

En el primer corte se realiza el análisis de la variable principal. Un total de 105 (53,3%) pacientes en el brazo de D-VRd y de 70 (35,4%) pacientes en el brazo VRd alcanzaron EMR negativa, obteniendo una OR 2,07 (IC95% 1,38 – 3,1) $p=0,0004$. La tasa absoluta de EMR negativa mejora en un 17,9%, con lo cual se cumple la hipótesis planteada en el diseño del estudio.

En el tercer corte se realiza el análisis final de la SLP, en el cual se mide también la EMR negativa, y se observa que el beneficio se mantiene con una tasa del 60,9% vs. 39,4% para D-VRd y VRd respectivamente, con una OR 2,37 (IC95% 1,58 – 3,55) $p<0,0001$. Los resultados del análisis de la tasa de EMR negativa, así como de las variables secundarias, se encuentran en la Tabla 4. La tasa de EMR negativa analizada por subgrupos mostró un beneficio bastante consistente en todos los subgrupos analizados. Se observó un mayor beneficio en el subgrupo de riesgo citogenético estándar con una p de interacción =0,026, y, aunque puede tener plausibilidad biológica, el subgrupo de riesgo citogenético alto es demasiado pequeño como para valorarlo ($n=52, 27/25$). Figura 4.

Objetivos Secundarios

Si bien se analizaron un total de 9 variables secundarias, las tres consideradas principales se analizaron de manera jerarquizada para controlar el error tipo I utilizando el método propuesto por Tang y Geller, siempre y cuando se cumpliera la premisa de obtener diferencias estadísticamente significativas en la variable principal. Estas fueron la tasa de RC o mejor (en primer lugar), la SLP (en segundo lugar), y la tasa de EMR negativa sostenida (en tercer lugar) en la población ITT. Todas se estratificaron según los mismos factores que la variable principal.

La tasa de RC o mejor, se define como la proporción de pacientes que alcanzaron una RC o RCe en cualquier momento durante el estudio, según los criterios IMWG, y previo a la siguiente terapia anti-mieloma. El porcentaje de pacientes con RC o mejor fue estadísticamente superior en el brazo de D-VRd frente a VRd en el primer corte del estudio, siendo del 76,6% y del 59,1% respectivamente (OR 2,31 [IC95% 1,48 – 3,6] $p=0,0002$). El valor de p obtenido fue inferior al asignado para ese corte ($p=0,0244$).

Dado que se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la RC o mejor, también se midió la SLP, definida como la duración desde la aleatorización del paciente hasta la progresión de la enfermedad acorde a los criterios IMWG o la muerte por cualquier causa, según ocurra antes, medida por el investigador.

La SLP se midió en el segundo corte del estudio, en el cual tras una mediana de seguimiento de 39,9 meses no se habían alcanzado las medianas de SLP en ninguno de los brazos. Se habían dado un total de 46 (23,4%) eventos en el brazo de D-VRd y 67 (33,8%) eventos en el brazo de VRd, obteniendo un HR 0,61 (IC95% 0,42 – 0,9) $p=0,0104$. El análisis de SLP mediante Kaplan-Meier se encuentra en la Figura 5. El valor de p obtenido fue inferior al nivel de significación asignado para el análisis intermedio ($p=0,0145$).

De manera exploratoria, la SLP se volvió a medir en el tercer corte del estudio, en el cual tras una mediana de seguimiento de 58,7 meses (rango 0,1 – 64,7) las medianas de SLP aún no habían sido alcanzadas en ninguno de los brazos. Se habían dado un total de 63 (32%) eventos en el brazo de D-VRd y 91 (46,7%) eventos en el brazo de VRd, obteniendo un HR 0,59 (IC95% 0,43 – 0,82) $p=0,00126$.

La SLP analizada por subgrupos mostró un beneficio consistente en todos los subgrupos analizados.

Dado que se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la SLP, también se midió la tasa de EMR negativa sostenida, definida como la proporción de sujetos que alcanzan RC o mejor y EMR negativa (10^{-5}) en dos aspirados de médula ósea o biopsia separados temporalmente como mínimo 1 año, sin ningún análisis en el que se obtenga EMR positiva entre los dos, y previas a la progresión de la enfermedad o la siguiente terapia anti-mieloma.

La tasa de EMR negativa sostenida se midió en el segundo corte del estudio, objetivándose en un total de 84 (42,6%) pacientes en el brazo de D-VRd y 50 (25,3%) pacientes en el brazo de VRd. Se obtuvo una OR 2,18 (IC95% 1,42 – 3,34) $p=0,0003$. El valor de p obtenido fue inferior al nivel de significación asignado para el análisis intermedio (0,0244).

Variables exploratorias

En cuanto al resto de variables secundarias que se consideraron exploratorias, es importante destacar la supervivencia global.

La SG se midió en el último corte del estudio. Tras una mediana de seguimiento de 58,7 meses (rango 0,1 – 64,7) las medianas de SG no se habían alcanzado en ninguno de los brazos. Se habían dado un total de 51 (25,9%) eventos en el brazo de D-VRd y un total de 60 (30,3%) eventos en el brazo de VRd, estimando un HR 0,85 (IC95% 0,58 – 1,24) $p=0,395$. El análisis de SG mediante Kaplan-Meier se encuentra en la Figura 6.

También se mide la calidad de vida mediante el uso de cuestionarios, pero los datos no se encuentran incluidos en las fuentes disponibles.

Seguridad

Pacientes candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

Los datos disponibles de seguridad provienen principalmente del estudio fase III MMY3014 (PERSEUS) (16).

En el ensayo PERSEUS, la población incluida en el análisis de seguridad la conforman todos aquellos pacientes que han recibido una dosis, plena o parcial, de cualquier fármaco incluido en el estudio. Estos son un total de 351 en el brazo D-VRd y 347 en el brazo VRd. En la fecha de corte, un total de 260 (74,1%) pacientes en el brazo de D-VRd y 159 (45,8%) pacientes en el brazo VRd continuaban en tratamiento de mantenimiento, aunque en el brazo de D-VRd, 207 pacientes ya habían discontinuado daratumumab según protocolo y se encontraban únicamente en mantenimiento con lenalidomida. Los que discontinuaron el tratamiento (D-VRd 25,9% vs VRd 54,2%) fue debido principalmente a eventos adversos (EAs) (D-VRd 9,1% vs VRd 22,5%) y a progresión de la enfermedad (D-VRd 8,3% vs VRd 20,7%).

La mediana de duración de tratamiento fue de 45,7 meses (rango 0,5 – 54,3) en el brazo de D-VRd y de 42,4 meses (0,1 – 53,9) meses en el brazo de VRd.

Fueron necesarios retrasos en el tratamiento en el 89,5% de pacientes en el brazo D-VRd y en el 80,7% de pacientes en el brazo VRd, reducciones de dosis de bortezomib (D-VRd 27,6% vs VRd: 26,2%), lenalidomida (D-VRd: 63,8% vs. VRd: 51,3%) y dexametasona (D-VRd; 33,9% vs. VRd: 29,4%), siendo en su mayoría debido a EAs. También fue necesario discontinuar el tratamiento, principalmente por EAs, con daratumumab (2,6%), bortezomib (D-VRd: 10% vs. VRd: 8,1%), lenalidomida (D-VRd: 26,5% vs. VRd: 19,6%) y dexametasona (D-VRd: 2,6% vs. VRd: 3,2%).

Casi todos los pacientes incluidos en el estudio presentaron EAs (349 [99,4%] D-VRd vs. 344 [99,1%] VRd), la mayoría de frecuencia similar en ambos brazos. Sin embargo, algunos efectos adversos se presentaron significativamente más frecuentes en el brazo de D-VRd, como neutropenia, trombocitopenia, insomnio, tos, Covid-19 y neumonía.

Un elevado porcentaje de los EAs fueron considerados graves (Grado 3-4), y se dieron con una mayor frecuencia estadísticamente significativa en el brazo experimental (321 [91,5%] D-VRd vs. 297 [85,6%] VRd). Los eventos adversos graves más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron neutropenia (62,1% D-VRd vs. 51% VRd), trombocitopenia (29,1% vs 17,3% VRd), neutropenia febril (9,4% D-VRd vs. 10,1% VRd), diarrea (10,5% D-VRd vs. 6,1% VRd) y neumonía (10,5% D-VRd vs. 6,1% VRd). La neutropenia, trombocitopenia y neumonía se presentaron de manera significativamente más frecuente en el brazo de D-VRd (Tabla 5).

En ambos brazos se presentaron efectos adversos mortales con frecuencia similar, dándose en 16 (4,6%) pacientes en el brazo D-VRd y 13 (3,7%) pacientes en el brazo VRd. Los EAs que causaron muerte en ≥ 2 pacientes fueron COVID-19, neumonía por COVID-19 y sepsis en el brazo de D-VRd y sepsis y shock séptico, paro cardíaco e infarto de miocardio en el brazo VRd.

Pacientes no candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

Los datos disponibles de seguridad provienen principalmente del estudio fase III 54767414MMY3019 (CEPHEUS) (17).

En el ensayo CEPHEUS, la población incluida en el análisis de seguridad la conforman todos aquellos pacientes que han recibido una dosis, plena o parcial, de cualquier fármaco incluido en el estudio. Estos son un total de 197 en el brazo de D-VRd y 195 en el brazo VRd.

En el último análisis, un total de 102 (51,8%) pacientes en el brazo de D-VRd y 67 (34,4%) pacientes en el brazo de VRd continuaban en tratamiento. La principal razón para la discontinuación del tratamiento fue la progresión de la enfermedad (D-VRd 13,7% vs. VRd 26,2%). Hasta 15 (7,6%) discontinuaciones en el brazo de D-VRd y 31 (15,9%) discontinuaciones en el brazo de VRd fueron debidas a EAs.

La mediana de duración de tratamiento fue de 56 meses (59 ciclos [rango 1 - 71]) en el brazo de D-VRd y de 34 meses (37 ciclos [1 - 70]) en el brazo de VRd.

Fueron necesarios retrasos en el tratamiento en el 89,8% de pacientes en el brazo D-VRd y en el 86,2% de pacientes en el brazo VRd y reducciones de dosis de bortezomib (D-VRd 34% vs. VRd 43,1%), lenalidomida (D-VRd 66% vs. VRd 70,8%) y dexametasona (D-VRd 65% vs. 65,1%), si bien menos del 50% fueron debidas a EAs. También fue necesario en algunos casos discontinuar la administración de alguno de los fármacos, en la mayoría de los casos por EAs, como daratumumab (17,3%), bortezomib (D-VRd 12,7% vs. VRd 16,4%), lenalidomida (D-VRd 32% vs. VRd 24,6%) y dexametasona (D-VRd 23,9% vs. VRd 35,4%).

Todos los pacientes incluidos en la población de seguridad presentaron algún EA a lo largo del tratamiento, la mayoría de frecuencia similar en ambos brazos. Sin embargo, algunos EA se presentaron significativamente más frecuentes en el brazo de D-VRd, como infección por Covid-19, neutropenia, trombocitopenia, dolor de cabeza, pirexia, eritema en el lugar de la inyección, hipocalemia e hipertensión.

Un elevado porcentaje de los EAs fueron considerados graves (Grado 3 - 4), y se dieron con una mayor frecuencia estadísticamente significativa en el brazo experimental (182 [92,4%] D-VRd vs. 167 [85,6%] VRd). Los efectos adversos

graves más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron neutropenia (44,2% D-VRd vs. 29,7% VRd), trombocitopenia (28,4% D-VRd vs. 20% VRd), anemia (13,2% D-VRd vs. 11,8% VRd), linfopenia (12,2% D-VRd vs. 10,3% VRd), neumonía (14,2% D-VRd vs. 12,8% VRd), Covid-19 (11,2% D-VRd vs. 4,6% VRd), hipocalcemia (12,2% D-VRd vs. 6,2% VRd) y diarrea (12,2% D-VRd vs. 9,2% VRd). La neutropenia, Covid-19, hipocalcemia e hipertensión se presentaron de manera significativamente más frecuente en el brazo de D-VRd (Tabla 6).

En ambos brazos se presentaron efectos adversos mortales, con una mayor frecuencia estadísticamente significativa en el brazo experimental, ocurriendo en 37 (18,8%) pacientes en el brazo de D-VRd y 25 (12,8%) en el brazo de VRd. Los EAs que causaron muerte en ≥ 2 pacientes en ambos brazos fueron neumonía, COVID-19 y neumonía por COVID-19.

En este análisis de seguridad se detectaron nuevos datos de EAs relacionados con daratumumab que llevaron a la actualización de la ficha técnica de la frecuencia del dolor abdominal y la hipocalcemia.

Discusión

Pacientes candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

Los pacientes con mieloma múltiple que, teniendo en cuenta su edad y comorbilidades asociadas, puedan recibir quimioterapia a altas dosis, deben ser considerados candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, de acuerdo con la evidencia disponible. El estándar de tratamiento para la inducción y consolidación de estos pacientes era la combinación de VTd y posterior lenalidomida de mantenimiento. A raíz de la publicación del estudio CASSIOPEIA, otra opción para la inducción y consolidación de estos pacientes es la combinación D-VTd.

El ensayo pivotal PERSEUS, un estudio fase III aleatorizado, abierto y controlado con comparador activo, estudia pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son elegibles para recibir quimioterapia de altas dosis (imprescindible para poder recibir un TAPH). El objetivo principal del estudio es comparar la eficacia de D-VRd frente a VRd en términos de supervivencia libre de progresión. Como variables secundarias se estudia la tasa de respuesta completa o mejor, la tasa de enfermedad residual negativa y la supervivencia global de manera jerárquica acorde a los criterios *IMWG*.

El diseño del estudio es aceptable, con los sesgos intrínsecos de un estudio de diseño abierto, que podrían haber sido minimizados por la evaluación de la SLP por un comité independiente. El tratamiento comparador se considera correcto, pues a pesar de que no tiene indicación en ficha técnica, su eficacia ha sido demostrada en ensayos clínicos y también se recoge en las diferentes guías de práctica clínica. La elección de objetivos y variables también se considera aceptable.

Debido a que hay una única aleatorización al inicio del estudio, el diseño no permite analizar el valor de añadir daratumumab en la inducción, la consolidación o el mantenimiento por separado, únicamente como un tratamiento completo. Esto supone una limitación, teniendo en cuenta los análisis realizados en la segunda parte del ensayo clínico CASSIOPEIA (18). El ensayo fase III CASSIOPEIA constaba de una primera parte en la cual se evaluaba el beneficio en términos de respuesta y EMR negativa de añadir daratumumab al esquema VTd, y una segunda parte en la cual, tras una nueva aleatorización, se administraba tratamiento con daratumumab de mantenimiento u observación. El análisis de esta segunda parte se estratificaba según el régimen recibido en la inducción y la profundidad de respuesta obtenida tras la inducción/consolidación. Si bien en esta segunda parte del ensayo se pone de manifiesto el beneficio de realizar daratumumab de mantenimiento frente a observación en términos de SLP, profundidad de la respuesta y EMR negativa, estos resultados carecen de validez externa al elegir observación como control en lugar de lenalidomida de mantenimiento que es el tratamiento estándar actual. En el análisis de la SLP por subgrupos se mostraba que la terapia de mantenimiento con daratumumab únicamente mejoró la SLP en los pacientes que recibieron

inducción/consolidación con VTd y no en los pacientes que recibieron D-VTd (presentando una p de interacción $<0,0001$) tal como se muestra en la Figura 7.

La ausencia de una segunda aleatorización en el ensayo PERSEUS impide realizar un análisis de subgrupos que permita esclarecer el beneficio añadido de la incorporación de daratumumab al mantenimiento con lenalidomida en aquellos pacientes que hayan recibido D-VRd como esquema de inducción/consolidación, manteniéndose así la incertidumbre ya planteada en el ensayo CASSIOPEIA.

Existe un ensayo clínico fase III, el estudio AURIGA (19), que compara el mantenimiento con daratumumab+lenalidomida frente a lenalidomida en monoterapia. Se incluyeron un total de 200 pacientes (1:1) que no habían recibido previamente un anticuerpo anti-CD38 y que presentaban, como mínimo, una muy buena respuesta parcial (MBRP) tras el trasplante, así como EMR positiva (10^{-5}). Tras una mediana de seguimiento de 32,5 meses, se observó un mayor porcentaje de conversión a EMR negativa con el brazo de mantenimiento con daratumumab+lenalidomida (OR 4,51 [IC95% 2,37 – 8,57] $p<0,0001$), así como un beneficio en SLP de HR 0,53 (IC95% 0,29 – 0,97) $p=0,361$, si bien este valor de p no alcanzó el umbral predefinido para ese análisis intermedio (0,015). Aunque los datos son aún inmaduros (con solo 22% de eventos de SLP), este estudio sugiere la hipótesis de un beneficio añadido de daratumumab+lenalidomida en mantenimiento en pacientes anti-CD38 naïve, con \geq MBRP tras el trasplante y EMR positiva, pero no da respuesta a la incógnita previamente planteada al no incluir pacientes tratados con daratumumab en la inducción/consolidación.

En el planteamiento del análisis estadístico de la SLP, se estima una mejora en la mediana de SLP de 28 meses en el brazo de D-VRd respecto a VRd (91 meses vs. 63 meses), estimando así un HR de 0,69. En el análisis intermedio publicado tras una mediana de seguimiento de 47,5 meses no se habían alcanzado las medianas en ninguno de los dos brazos, sin embargo el HR estimado fue de 0,42 (IC95% 0,3 – 0,59) con una $p <0,001$, por lo tanto, el beneficio clínico estimado en este punto del ensayo es mayor que el estipulado en el diseño y la p es inferior al mínimo considerado de significación estadística para este corte intermedio ($p=0,0126$).

La SLP analizada por subgrupos fue consistente y sin grandes diferencias, con excepción de los subgrupos de la edad, dividido en <65 años y ≥ 65 años, en los cuales se observó una interacción intergrupar ($p=0,0022$). Si bien el análisis de este subgrupo es exploratorio y no estaba preespecificado.

En cuanto a las variables secundarias, la tasa de pacientes con RC o mejor fue del 87,9% en el brazo de D-VRd y del 70,1% en el brazo de VRd, resultando en una OR 3,13 (IC95% 2,1 – 4,6) $p<0,0001$. De la misma manera, la tasa de pacientes con EMR negativa también fue más favorable con la adición de daratumumab, siendo del 75,2% en el brazo de D-VRd frente al 47,5% en el brazo de VRd, con una OR 3,4 (2,4 – 4,6) $p<0,0001$.

El análisis por subgrupos de las variables secundarias fue consistente con el del análisis de la SLP, encontrándose interacción intergrupar en los subgrupos de la edad en ambas variables, con p de interacción de 0,076 y 0,064 respectivamente.

En el análisis de supervivencia global no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (HR 0,73 [IC95% 0,47 – 1,14] $p>0,05$). Sin embargo, únicamente habían tenido lugar un total de 78 eventos, por lo que no es posible sacar conclusiones de un análisis tan inmaduro.

Si bien se analizaron muchas variables de manera exploratoria, son especialmente relevantes las que tienen que ver con el TAPH puesto que es el objetivo en estos pacientes. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes que inició el procedimiento de TAPH (89,7% D-VRd vs. 87% VRd), sin embargo, un mayor número de pacientes recibió plerixafor en el brazo de D-VRd (40% vs. 22,7%), se recolectó un menor número de células madre CD34+ (mediana $5,52 \times 10^6/\text{kg}$ vs. $7,43 \times 10^6/\text{kg}$) y más pacientes fracasaron en la movilización (9 vs. 3).

Estas diferencias encontradas en el proceso de movilización no se tradujeron en diferencias estadísticamente significativas en el propio TAPH, puesto que el porcentaje de pacientes que logró un injerto exitoso tras el TPAH fue similar en ambos brazos (88,5% D-VRd y 84,7% VRd).

Por lo que se refiere a la seguridad, la combinación de VRd +/- daratumumab es un tratamiento que presenta toxicidades de manera frecuente. Casi todos los pacientes de ambos brazos presentaron algún EA a lo largo del estudio, siendo estadísticamente más frecuente la neutropenia, trombocitopenia, insomnio, tos, Covid-19 y neumonía en el brazo de D-VRd. Un porcentaje muy elevado de pacientes en ambos brazos (91,5% D-VRd vs. 85,6% VRd) presentaron EAs graves (grado 3 - 4), siendo los más frecuentes la neutropenia, trombocitopenia, neutropenia febril, diarrea y neumonía. Estos EAs graves tuvieron lugar con mayor frecuencia estadísticamente significativa en el brazo experimental, especialmente la neutropenia (62,1% vs. 51%), trombocitopenia (29,1% vs. 17,3%) y neumonía (10,5% vs. 6,1%) que fueron también estadísticamente más frecuentes en el brazo de D-VRd. En ambos brazos tuvieron lugar EAs mortales con frecuencia similar (4,6% D-VRd vs 3,7% VRd).

El manejo de estos EAs tuvo un importante impacto en el cumplimiento de la posología y del esquema terapéutico, llevando a la mayoría de los pacientes a retrasos en el tratamiento (89,5% D-VRd frente a 80,7% VRd), a más del 50% a reducciones de dosis (principalmente de lenalidomida: 63,8% D-VRd vs. 51,3% VRd) e incluso a la discontinuación de alguno de los fármacos del esquema de tratamiento en una cuarta parte de los pacientes (también principalmente de lenalidomida: 26,5% D-VRd vs. 19,6% VRd). Únicamente tuvieron que discontinuar daratumumab un 2,6% de los pacientes.

Algunos pacientes tuvieron que discontinuar el tratamiento por completo debido a EAs, siendo un 9,1% en el brazo de D-VRd y 22,5% en el brazo de VRd. Esta diferencia puede ser explicada, en parte, a que el mantenimiento en el brazo de D-VRd era con dos fármacos, daratumumab y lenalidomida, y si los pacientes discontinúan la lenalidomida se mantienen en tratamiento con daratumumab. Sin embargo, el mantenimiento en el brazo VRd es exclusivamente con lenalidomida, y si los pacientes han de discontinuar la lenalidomida entonces cesa todo el tratamiento.

Si bien no existen actualmente comparaciones directas entre los esquemas D-VRd y D-VTd, y tampoco de D-VRd frente a VTd, si se dispone de una revisión sistemática y metaanálisis de reciente publicación (20) que analiza el uso de esquemas de cuatro fármacos frente a tripletes para el tratamiento de primera línea de pacientes con mieloma múltiple que no son candidatos a trasplante. Este estudio se lleva a cabo siguiendo las guías PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*) y realiza una búsqueda con el objetivo de obtener estudios fases II y III que incluyan esquemas de tratamiento de 3 y 4 fármacos en esta indicación. Posteriormente se lleva a cabo el metaanálisis para comparar la eficacia y la seguridad de las combinaciones de 4 fármacos frente a las de 3 fármacos mediante un modelo de efectos aleatorios. El protocolo de este estudio no ha sido registrado ni publicado en ninguna base de datos de acceso público, lo cual es relevante a la hora de tener en cuenta la calidad del mismo.

En este estudio, los esquemas de tratamiento de 4 fármacos obtienen mejores resultados en eficacia en términos de tasa de respuesta global, tasa de EMR negativa y SLP que los esquemas de tratamiento de 3 fármacos, siempre que entre los 4 se incluya un fármaco anti-CD38. También se encontró una mayor incidencia de EAs en los esquemas de tratamiento de 4 fármacos, con un mayor riesgo de infección de cualquier grado, diarrea, infecciones del tracto respiratorio alto y trombocitopenia, así como un mayor riesgo de infección de grado ≥ 3 y trombocitopenia.

No obstante, este análisis no tiene como objetivo establecer comparaciones directas entre los distintos esquemas que conforman las opciones de 3 fármacos o de 4 fármacos, por lo que deben tenerse en cuenta las diferencias en el perfil de toxicidad propio de cada combinación. Así, por ejemplo, los esquemas que incluyen talidomida presentan una mayor incidencia de neuropatía periférica, mientras que los que incluyen lenalidomida se asocian con una mayor frecuencia de mielosupresión.

Pacientes no candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

Los pacientes con mieloma múltiple que, teniendo en cuenta su edad y comorbilidades asociadas, no pueden recibir quimioterapia a altas dosis, deben recibir esquemas de tratamiento que no contemplen el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos y que se administren hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los esquemas recomendados hasta la actualidad para estos pacientes son D-VMP, DRd y VRd.

El ensayo pivotal CEPHEUS, un estudio fase III aleatorizado, abierto y controlado con comparador activo, evaluó pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que no son candidatos o rechazan recibir tratamiento con TAPH. Es relevante destacar que un 27% de pacientes que se incluyeron, aun siendo candidatos a trasplante autólogo, rechazaron esta opción terapéutica. Puede asumirse que estos pacientes, en general, presentan mejor estado funcional y menor carga de comorbilidades que aquellos realmente no candidatos, lo que podría afectar la validez externa de los resultados de eficacia y seguridad, limitando su aplicabilidad a la población verdaderamente no candidata a trasplante.

El objetivo principal del estudio es comparar la eficacia de D-VRd frente a VRd en términos de EMR negativa. Como variables secundarias principales se estudian de manera jerárquica la tasa de RC o mejor, la SLP y la EMR negativa duradera.

El diseño del estudio es aceptable, con los sesgos intrínsecos de un estudio de diseño abierto, que podrían haber sido minimizados por la evaluación de las variables por un comité independiente. El tratamiento comparador es aceptable, pues es uno de los tratamientos de elección actualmente para esta población. La elección de variables se modificó antes del inicio del reclutamiento en 2017, en contra del asesoramiento científico de la Agencia Europea del Medicamento. Antes de esta modificación, la SLP era la variable principal del estudio, y fue relegada a una variable secundaria en favor de la EMR negativa. Si bien en 2024 tanto la EMA como la FDA se posicionaron de manera favorable al uso de EMR negativa como variable subrogada de SLP y su uso en ensayos clínicos de mieloma múltiple de nuevo diagnóstico. Además, los resultados estadísticamente significativos encontrados en su análisis apoyan el beneficio obtenido en la variable principal.

Por otro lado, la SG no se consideró entre las principales variables secundarias y no se controló el error tipo I, por lo tanto, es meramente exploratoria. Si bien los datos son inmaduros, habiendo ocurrido menos del 30% de los eventos, no se observa detrimento en la supervivencia, y tampoco beneficio.

En el planteamiento del análisis estadístico de la EMR negativa y la SLP, se estima que la adición de daratumumab mejoraría en un 15% en la tasa absoluta de EMR negativa y en 25 meses la mediana de SLP, traduciéndose en un 37% de reducción relativa del riesgo de progresión o muerte (HR 0,63). En el primer corte se midió la tasa de EMR negativa obteniéndose una mejora absoluta del 17,9% asociada a un nivel de significación de $p=0,0004$, dato que se ratificaba de manera exploratoria en el tercer corte en el cual se obtenía una mejora absoluta del 20,6%. En cuanto a la SLP, se midió en el análisis intermedio (segundo corte) y, si bien no se habían alcanzado las medianas en ninguno de los brazos, se obtuvo un HR 0,61 (0,42 – 0,9) $p=0,0104$. Estos datos se ratificaban de manera exploratoria en el último corte en el cual ya se había alcanzado la mediana de SLP del brazo de VRd (52,6 meses), obteniendo un HR 0,57 (0,41 – 0,79) $p=0,0005$.

En ambas variables se obtenía un beneficio mayor al estipulado en el diseño con una p de significación inferior a la establecida en cada corte.

La tasa EMR negativa y la SLP analizada por subgrupos fue consistente y sin grandes diferencias, con excepción del subgrupo de riesgo citogenético estándar, que mostró un mayor beneficio en términos de EMR negativa con una p de interacción $=0,026$, si bien el subgrupo de riesgo citogenético alto comprende una n muy pequeña de pacientes como para valorarlo y no era un subgrupo pre-especificado.

En cuanto al resto de variables secundarias, la tasa de pacientes con RC o mejor fue de 76,6% en el brazo de D-VRd y de 59,1% en el brazo de VRd, resultando en una OR 2,31 (IC95% 1,48 – 3,6) $p=0,0002$. De la misma manera, la tasa de pacientes

con EMR negativa sostenida también favoreció al brazo experimental, siendo del 42,6% en el brazo de D-VTd y del 25,3% en el brazo de VRd, resultando en una OR 2,18 (IC95% 1,42 – 3,34) $p=0,0003$. El beneficio clínico obtenido en las variables secundarias apoya los resultados favorables de la variable principal.

En el análisis exploratorio de supervivencia global no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (HR 0,85 [IC95% 0,58 – 1,24] $p=0,395$).

Por lo que se refiere a la seguridad, todos los pacientes incluidos en el estudio, en ambos brazos, presentaron algún EA a lo largo del tratamiento, siendo estadísticamente más frecuente la infección por Covid-19, neutropenia, trombocitopenia, dolor de cabeza, pirexia, eritema en el lugar de la inyección, hipocalcemia e hipertensión en el brazo de D-VRd. Un porcentaje muy elevado de pacientes en ambos brazos (92,4% vs. 85,6%) presentaron EAs graves (grado 3 - 4), siendo los más frecuentes la neutropenia, trombocitopenia, anemia, linfopenia, neumonía, infección por Covid-19, hipocalcemia y diarrea. Los EAs tuvieron lugar con mayor frecuencia estadísticamente significativa en el brazo experimental, especialmente la neutropenia (44,2% vs. 29,7%), infección por Covid-19 (11,2% vs. 4,6%), hipocalcemia (12,2% vs. 6,2%) e hipertensión (7,6% vs. 2,1%) que también fueron estadísticamente más frecuentes en el brazo de D-VRd. En ambos brazos tuvieron lugar EAs mortales con mayor frecuencia estadísticamente significativa en el brazo de D-VRd (18,8% D-VRd vs. 12,8% VRd).

El perfil de seguridad de ambos esquemas de tratamiento, D-VRd y VRd, resulta similar en las poblaciones de los estudios PERSEUS y CEPHEUS. Sin embargo, destaca un mayor porcentaje de EAs mortales en el estudio CEPHEUS (18,8% D-VRd vs. 12,8% VRd) sobre el estudio PERSEUS (4,6% D-VRd vs 3,7% VRd). Esto podría explicarse debido a que los EAs graves podrían tener una mayor probabilidad de tener un desenlace fatal en la población de más edad o con comorbilidades asociadas.

A diferencia del estudio PERSEUS, en el ensayo CEPHEUS la principal razón de discontinuación del tratamiento fue la progresión de la enfermedad, si bien también algunos pacientes discontinuaron el tratamiento por completo debido a EAs (7,6% D-VRd vs. 15,9% VRd). El manejo de los EAs tuvo un importante impacto en el cumplimiento de la posología y el esquema terapéutico también en el ensayo CEPHEUS, obligando en la mayoría de los pacientes a retrasar el tratamiento (89,8% D-VRd vs. 86,2% VRd), y, en menor medida, a la reducción de la dosis de alguno de los fármacos. A diferencia del ensayo PERSEUS, menos del 50% de las reducciones de dosis fueron debidas a EAs, y esto está relacionado muy probablemente también con la mayor edad de los pacientes (por ejemplo, en el caso de la dexametasona que se reduce a 20mg si los pacientes son mayores de 75 años) o con las comorbilidades que presenten que pueden requerir de algún ajuste de dosis de los fármacos.

Aproximadamente un tercio de los pacientes discontinuó alguno de los fármacos, principalmente por EAs, siendo el más frecuente lenalidomida (32% D-VRd vs. 24,6% VRd) seguido de dexametasona (23,9% D-VRd vs. 35,4% VRd).

El hecho de que no existan comparaciones directas entre los principales esquemas utilizados en esta indicación (D-VMP, VRd y DRd) hace complejo establecer cuál es el más recomendable para los pacientes, y también establecer en qué lugar se incluye el esquema D-VRd. A lo largo de los años se han publicado múltiples metaanálisis que buscan dar respuesta a esta cuestión, si bien ninguno de ellos incluye D-VRd.

En los últimos 5 años se han publicado dos metaanálisis que incluyeron los esquemas D-VMP, DRd y VRd, entre otros. Uno de ellos reportó el esquema DRd como el mejor en términos de SLP, seguido de D-VMP y VRd (21) y el otro concluyó que los esquemas que incluyen daratumumab son mejores que VRd en términos de SLP (22). De estos dos metaanálisis, solo uno incluyó también comparaciones en cuanto a SG, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (22).

También se encuentra disponible otro trabajo que realiza un metaanálisis entre los esquemas disponibles, pero no incluye en el análisis el esquema VRd. Este trabajo posiciona DRd como el mejor esquema en términos de SLP seguido de D-VMP, y D-VMP como el mejor esquema en términos de SG (23). Ninguno de estos trabajos incluye datos actualizados de SG publicados en el último año.

Un último trabajo realiza un metaanálisis entre los esquemas DRd y VRd en términos de SLP, reportando el esquema DRd como preferible (24).

A raíz de los resultados de estos metaanálisis parece seguro establecer la superioridad estadística en términos de SLP de los regímenes que contienen daratumumab en comparación con VRd, pero resulta difícil establecer si esta diferencia implica un beneficio clínico adicional relevante, y si se traduce en una mejora en la SG. Mas difícil resulta establecer si alguno de los esquemas es superior en términos de SG, pues únicamente dos metaanálisis incluyen este análisis y la validez de estos puede estar comprometida debido a la inmadurez de los datos de SG en los estudios incluidos.

Conclusión

El mieloma múltiple es una de las neoplasias hematológicas más frecuentes, representando aproximadamente el 10-15% de las neoplasias hematológicas en adultos. En la última década se han producido grandes cambios en el manejo de esta patología, tanto en el mieloma múltiple de nuevo diagnóstico como en las líneas de tratamiento subsecuentes.

A raíz de los resultados del ensayo fase III PERSEUS, daratumumab subcutáneo en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona obtiene indicación por la EMA para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en octubre de 2024. Posteriormente, en abril de 2025, y a la luz de los resultados del ensayo clínico fase III CEPHEUS, la indicación se modifica para incluir a todos los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico, sin importar su elegibilidad para trasplante.

El ensayo fase III PERSEUS muestra que el esquema D-VRd presenta beneficios en SLP al compararlo con VRd, obteniendo un HR 0,42 (0,3 – 0,59) $p < 0,001$, si bien se habían producido menos del 25% de los eventos y la mediana de SLP no había sido alcanzada en ninguno de los brazos. Entre las variables secundarias se midieron la RC o mejor y la EMR negativa, siendo ambas superiores en el brazo de D-VRd y apoyando el resultado obtenido en la variable principal. También se midió la SG como variable secundaria, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas, si bien los datos son aún muy inmaduros.

Dado que el estudio tiene una única aleatorización al inicio del tratamiento, no es posible analizar el beneficio en la inducción, consolidación o mantenimiento por separado. Esto es una limitación, teniendo en cuenta el análisis de SLP por subgrupos realizado en la segunda parte del ensayo CASSIOPEIA, donde se mostraba que la terapia de mantenimiento con daratumumab únicamente mejoró la SLP en los pacientes que recibieron inducción/consolidación con VTd y no en los pacientes que recibieron D-VTd (presentando una p de interacción $< 0,0001$).

El ensayo fase III CEPHEUS muestra que el esquema D-VRd presenta beneficios en la tasa de EMR negativa al compararlo con VRd, obteniendo una mejora absoluta en la tasa de EMR negativa del 17,9% (53,5% vs 35,4% respectivamente, OR 2,07 IC95% 1,38 – 3,1 $p = 0,0004$). Entre las variables secundarias se midieron la tasa de RC o mejor, la SLP y la EMR negativa sostenida, siendo todas superiores en el brazo de D-VRd y apoyando el resultado obtenido en la variable principal. La SG fue medida de manera exploratoria sin control del error tipo I, y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, si bien los datos son aún muy inmaduros.

El perfil de seguridad de D-VRd muestra una toxicidad elevada, pero se mantiene en línea con lo caracterizado previamente para los fármacos que componen el esquema, únicamente se detectó una mayor frecuencia de dolor abdominal e hipocalemia en el ensayo CEPHEUS que llevó a la actualización de la ficha técnica de daratumumab. Un elevado número de pacientes (91,5% PERSEUS vs. 92,4% CEPHEUS) presentaron eventos adversos graves, significativamente más frecuentes en el brazo de D-VRd en comparación con VRd. Los acontecimientos adversos con desenlace fatal también fueron significativamente más frecuentes en el brazo de D-VRd en comparación con VRd en el ensayo CEPHEUS, pero no en el ensayo PERSEUS, en el cual fueron comparables entre ambos grupos (4,6% PERSEUS vs. 18,8% CEPHEUS). El mayor porcentaje de muertes por EAs en el ensayo CEPHEUS probablemente responda a la

mayor edad y la presencia de comorbilidades en esa población, que puede llevar a que un evento adverso grave tenga más probabilidades de acabar en un desenlace fatal.

Los EAs fueron la principal causa de discontinuación del tratamiento en el ensayo PERSEUS (9,1%), pero no en el ensayo CEPHEUS (7,6%), en el cual el motivo principal de discontinuación fue la progresión de la enfermedad. También fueron la principal causa de retrasos en el tratamiento (89,5% PERSEUS vs 89,9% CEPHEUS) y de discontinuaciones de alguno de los fármacos. En el ensayo PERSEUS, también fueron la principal causa de reducción de dosis de alguno de los fármacos, principalmente de lenalidomida (63,8%), sin embargo, en el ensayo CEPHEUS, los EAs fueron responsables de menos del 50% de las reducciones de dosis, que se dieron principalmente en lenalidomida (66%) y dexametasona (65%). Esto también puede ser consecuencia de la mayor edad y presencia de comorbilidades de los pacientes, que puede obligar a iniciar el tratamiento en dosis reducidas en algunos casos.

Sin embargo, los EAs graves fueron estadísticamente más frecuentes en el brazo de D-VRd en comparación con VRd, especialmente la neutropenia, trombocitopenia y neumonía que se presentaron de manera estadísticamente más frecuente en el brazo de D-VRd en el ensayo PERSEUS y neutropenia, Covid-19, hipocalcemia e hipertensión en el brazo de D-VRd del ensayo CEPHEUS.

Ni en la población de pacientes candidatos de TAPH ni en la población de no candidatos se dispone de suficientes comparaciones directas que permitan establecer si existe un mayor beneficio de un esquema sobre las demás opciones terapéuticas.

En la población de pacientes candidatos a TAPH, se dispone de un metaanálisis que concluye que los esquemas de tratamiento de 4 fármacos obtienen mejores resultados en eficacia en términos de tasa de respuesta global, tasa de EMR negativa y SLP que los esquemas de tratamiento de 3 fármacos, siempre que entre los 4 se incluya un fármaco anti-CD38. En la población de no candidatos a TAPH se dispone de múltiples metaanálisis publicados en los últimos años, si bien ninguno incluye el esquema D-VRd.

Con los datos disponibles es posible concluir una superioridad estadística de D-VRd sobre VRd en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en términos de respuesta y enfermedad mínima residual negativa, a costa de un mayor porcentaje de eventos adversos graves. La madurez de los datos de ambos estudios es aún limitada para valorar la magnitud definitiva del beneficio en supervivencia libre de progresión (especialmente en el ensayo PERSEUS), y tampoco es posible conocer si este beneficio presentado en las variables de respuesta y en la SLP se traduce en un beneficio en supervivencia global, no obstante, tampoco se dispone de indicios que sugieran un posible impacto negativo. Además, existe también incertidumbre sobre el beneficio de añadir daratumumab al mantenimiento con lenalidomida en los pacientes candidatos a TAPH tras realizar D-VRd en la inducción y consolidación.

En base a los resultados disponibles, la combinación de D-VRd constituye una opción terapéutica para pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico, incluidos aquellos candidatos o no candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, en línea con los esquemas aprobados de D-VTd en pacientes candidatos y D-VMP y DRd en pacientes no candidatos a TAPH. El beneficio de la adición de daratumumab al mantenimiento con lenalidomida tras inducción/consolidación con D-VRd presenta incertidumbre. En este contexto, el mantenimiento con lenalidomida en monoterapia constituye una alternativa bien establecida. Por otra parte, los esquemas VTd y VRd son alternativas que pueden ser apropiadas en pacientes que no puedan recibir anti-CD38.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Olalla Montero Pérez. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Institut Català d'Oncologia

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL), Comunidad Española de Pacientes con Mieloma Múltiple (CEMMp) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.



1

Anexo

Tabla 1. Alternativas terapéuticas para el mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes candidatos a trasplante. Características diferenciales entre los comparadores relevantes.

Nombre	D-VRd	D-VTd	VTd	VRd
Presentación	<p>Daratumumab (Darzalex®) 1.800 mg solución inyectable 15 mL</p> <p>Bortezomib 3,5 mg polvo para solución inyectable (diferentes presentaciones)</p> <p>Lenalidomida 5 – 25 mg cápsulas duras</p> <p>Dexametasona 1 - 40 mg comprimidos (diferentes presentaciones)</p>	<p>Daratumumab (Darzalex®) 1.800 mg solución inyectable 15 mL</p> <p>Bortezomib 3,5 mg polvo para solución inyectable (diferentes presentaciones)</p> <p>Talidomida 50 mg cápsulas duras</p> <p>Dexametasona 1 - 40 mg comprimidos (diferentes presentaciones)</p>	<p>Bortezomib 3,5 mg polvo para solución inyectable (diferentes presentaciones)</p> <p>Talidomida 50 mg cápsulas duras</p> <p>Dexametasona 1 - 40 mg comprimidos (diferentes presentaciones)</p>	<p>Bortezomib 3,5 mg polvo para solución inyectable (diferentes presentaciones)</p> <p>Lenalidomida 5 – 25 mg cápsulas duras</p> <p>Dexametasona 1 - 40 mg comprimidos (diferentes presentaciones)</p>
Posología	<p><u>Inducción y consolidación:</u></p> <p>Daratumumab 1.800 mg sc semanal (semanas 1-8) y quincenal (semanas 9-24)</p> <p>Bortezomib 1,3 mg/m² sc días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo</p> <p>Lenalidomida 25 mg oral los días 1 a 21 de cada ciclo</p> <p>Dexametasona 40 mg oral o iv días 1 a 4 y 9 a 12 de cada ciclo</p> <p><u>Mantenimiento:</u></p>	<p><u>Inducción y consolidación:</u></p> <p>Daratumumab 1.800 mg sc semanal (semanas 1-8) y quincenal (semanas 9-24)</p> <p>Bortezomib 1,3 mg/m² sc días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo</p> <p>Talidomida 100 mg oral al día en cada ciclo</p> <p>Dexametasona 40 mg oral o iv los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23 de los ciclos 1 y 2, 40 mg los días 1 y 2 de los ciclos 3 y 4 y 20 mg los días 8, 9, 15 y 16 de los ciclos 3 y 4, y 20 mg los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 en los ciclos 5 y 6.</p> <p><u>Mantenimiento:</u></p>	<p><u>Inducción y consolidación:</u></p> <p>Bortezomib 1,3 mg/m² sc días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo</p> <p>Talidomida 100 mg oral al día en cada ciclo</p> <p>Dexametasona 40 mg oral o iv los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12</p> <p><u>Mantenimiento:</u></p> <p>Lenalidomida 10 mg días 1 -28 (continuado), pudiendo aumentarse a 15 mg tras 3 ciclos si tolerancia</p>	<p><u>Inducción y consolidación (ciclos 21 días):</u></p> <p>Bortezomib 1,3 mg/m² sc días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo</p> <p>Lenalidomida 25 mg oral los días 1 a 14 de cada ciclo</p> <p>Dexametasona 40 mg oral o iv días 1, 8 y 15 de cada ciclo</p> <p><u>Mantenimiento:</u></p> <p>Lenalidomida 10 mg días 1-28 (continuado), pudiendo aumentarse a 15 mg tras 3 ciclos si tolerancia</p>



	Daratumumab 1.800 mg sc mensual (semanas 25 en adelante). Lenalidomida 10 mg días 1 a 28 (continuado).	Lenalidomida 10 mg días 1-28 (continuado), pudiendo aumentarse a 15 mg tras 3 ciclos si tolerancia.		
Indicación aprobada en FT	Si	Si	Si	No
Efectos adversos grado ≥ 3	Muy frecuentes: Neutropenia, trombocitopenia, diarrea, neumonía Frecuentes: Anemia, neutropenia febril, neuropatía periférica sensorial, estreñimiento, pirexia, insomnio, astenia, fatiga, rash, edema periférico, Covid-19	Muy Frecuentes: Neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, estomatitis Frecuentes: Neuropatía sensorial periférica, estreñimiento, astenia, náusea, pirexia, reacciones relacionadas con la infusión	Muy Frecuentes: Neutropenia, linfopenia, estomatitis Frecuentes: Trombocitopenia, neuropatía sensorial periférica, estreñimiento, astenia, edema periférico, náusea, pirexia, parestesia	Muy frecuentes: Neutropenia, trombocitopenia, neutropenia febril Frecuentes: Anemia, diarrea, neuropatía periférica sensorial, estreñimiento, pirexia, insomnio, astenia, fatiga, rash, Covid-19, infección del tracto respiratorio alto, neumonía
Conveniencia	Inducción, consolidación y mantenimiento (al menos durante 2 años, después es posible suspender daratumumab) requiere hospital de día	Inducción y consolidación requiere hospital de día, mantenimiento oral	Inducción y consolidación requiere hospital de día, mantenimiento oral	Inducción y consolidación requiere hospital de día, mantenimiento oral

* En todos los esquemas es posible sustituir daratumumab 1.800 mg sc por daratumumab 16 mg/kg intravenoso, con la excepción del esquema de D-VRd.

Tabla 2. Alternativas terapéuticas para el mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes no candidatos a trasplante. Características diferenciales entre los comparadores relevantes.

Nombre	D-VRd	VRd	DRd	D-VMP
Presentación	<p>Daratumumab (Darzalex®) 1.800 mg solución inyectable 15 mL</p> <p>Bortezomib 3,5 mg polvo para solución inyectable (diferentes presentaciones)</p> <p>Lenalidomida 5 – 25 mg cápsulas duras (diferentes presentaciones)</p> <p>Dexametasona 1 - 40 mg comprimidos (diferentes presentaciones)</p>	<p>Bortezomib 3,5 mg polvo para solución inyectable (diferentes presentaciones)</p> <p>Lenalidomida 5 – 25 mg cápsulas duras (diferentes presentaciones)</p> <p>Dexametasona 1 - 40 mg comprimidos (diferentes presentaciones)</p>	<p>Daratumumab (Darzalex®) 1.800 mg solución inyectable 15 mL</p> <p>Lenalidomida 5 – 25 mg cápsulas duras (diferentes presentaciones)</p> <p>Dexametasona 1 - 40 mg comprimidos (diferentes presentaciones)</p>	<p>Daratumumab (Darzalex®) 1.800 mg solución inyectable 15 mL</p> <p>Bortezomib 3,5 mg polvo para solución inyectable (diferentes presentaciones)</p> <p>Melfalan 50 mg polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión</p>
Posología	<p><u>Ciclos 1-8 (21 días):</u></p> <p>Daratumumab 1.800 mg sc semanal (semanas 1-8) y quincenal (semanas 9-24).</p> <p>Bortezomib 1,3 mg/m² sc días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo</p> <p>Lenalidomida 25 mg oral los días 1 a 14 de cada ciclo</p> <p>Dexametasona 20 mg oral o iv días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, y 12 de cada ciclo</p> <p><u>Ciclos 9 en adelante (28 días):</u></p> <p>Daratumumab 1.800 mg sc mensual</p> <p>Lenalidomida 25 mg oral los días 1 a 21 de cada ciclo</p>	<p><u>Ciclos 1-8 (21 días):</u></p> <p>Bortezomib 1,3 mg/m² sc días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo</p> <p>Lenalidomida 25 mg oral los días 1 a 14 de cada ciclo</p> <p>Dexametasona 20 mg oral o iv días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, y 12 de cada ciclo</p> <p><u>Ciclos 9 en adelante (28 días):</u></p> <p>Lenalidomida 25 mg oral los días 1 a 21 de cada ciclo</p> <p>Dexametasona 40 mg oral o iv días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo</p>	<p>Daratumumab 1.800 mg sc semanal (semanas 1-8), quincenal (semanas 9-24) y mensual de la semana 25 en adelante</p> <p>Lenalidomida 25 mg oral los días 1 a 21 de cada ciclo</p> <p>Dexametasona 40 mg oral o iv días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo</p> <p><u>Los ciclos son de 28 días de duración</u></p>	<p>Daratumumab 1.800 mg sc semanal (semanas 1-6), cada tres semanas (semanas 7-54) y mensual de la semana 55 en adelante</p> <p>Bortezomib 1,3 mg/m² sc dos veces a la semana en las semanas 1, 2, 4 y 5 del primer ciclo y una vez a la semana las semanas 1, 2, 4 y 5 durante 8 ciclos mas</p> <p>Melfalan 9 mg/m² oral días 1-4 de cada ciclo durante 9 ciclos</p> <p>Prednisona 60 mg/m² oral o iv días 1-4 de cada ciclo durante 9 ciclos</p> <p><u>Los primeros 9 ciclos son de 6 semanas de duración</u></p>



	Dexametasona 40 mg oral o iv días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo			
Indicación aprobada en FT	SI	SI	SI	SI
Efectos adversos grado ≥ 3	<p>Muy frecuentes: Neutropenia, trombocitopenia, anemia, linfopenia, neumonía, Covid-19, hipocalcemia y diarrea</p> <p>Frecuentes: Leucopenia, neuropatía sensorial periférica, síncope, debilidad muscular, fatiga, hipotensión, embolismo pulmonar, cataratas y aumento de ALT</p>	<p>Muy frecuentes: Neutropenia, trombocitopenia, anemia y linfopenia</p> <p>Frecuentes: Leucopenia, Covid-19, neuropatía sensorial periférica, síncope, hipocalcemia, debilidad muscular, diarrea, fatiga, hipertensión, embolismo pulmonar, cataratas y aumento de ALT</p>	<p>Muy frecuentes: Anemia, leucopenia, neutropenia, linfopenia, cataratas, hipocalcemia y neumonía</p> <p>Frecuentes: Trombocitopenia, diarrea, fatiga, astenia, hipertensión, hiperglucemia y embolismo pulmonar</p>	<p>Muy frecuentes: Neutropenia, trombocitopenia, anemia, neumonía, hipertensión, hipocalcemia, hiponatremia y neuropatía periférica sensorial</p> <p>Frecuentes: Leucopenia, linfopenia, diarrea, fatiga y hemorragias</p>
Conveniencia	Requiere administración en hospital de día durante todo el tratamiento	Requiere administración en hospital de día durante los primeros 8 ciclos, después oral	Requiere administración en hospital de día durante todo el tratamiento	Requiere administración en hospital de día durante todo el tratamiento

* En todos los esquemas es posible sustituir daratumumab 1.800 mg sc por daratumumab 16 mg/kg intravenoso, con la excepción del esquema de D-VRd.

Figura 1. Estimación Kaplan-Meier de la SLP a fecha de corte 1-08-2023 del estudio PERSEURS.

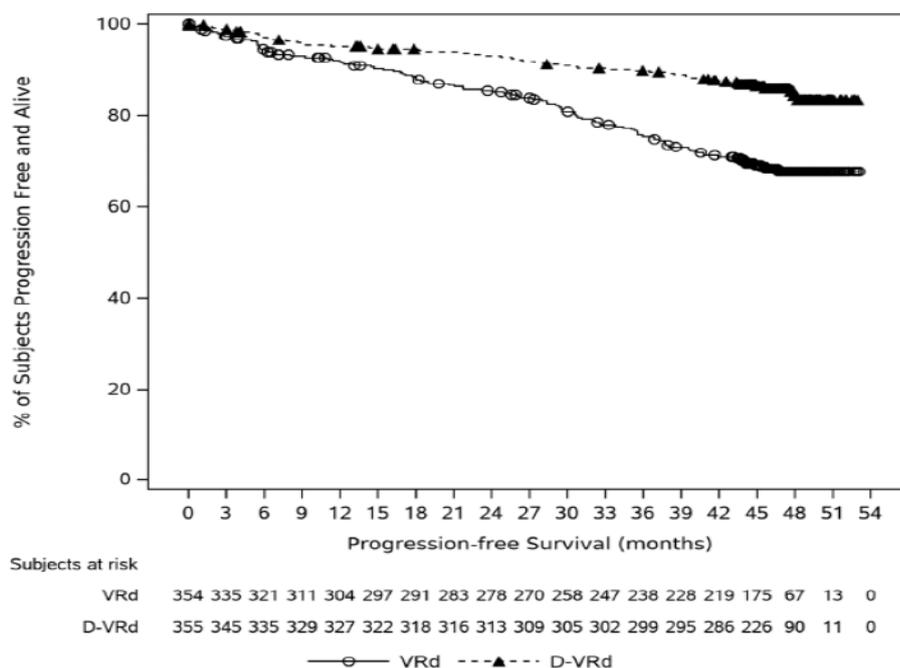


Tabla 3. Resultados principales de eficacia del estudio PERSEUS.

(Referencia: Programa MADRE 4.0 2013)				
Variable evaluada en el estudio	D - VRd N (354)	VRd N (355)	Medida de riesgo (IC95%) / NNT (IC95%)	p
Variable principal				
Mediana de SLP	NA	NA	HR 0,42 (0,3 – 0,49)	<0,001
Tasa SLP 12 meses	95,1 %	91,8 %	-	>0,05
Tasa SLP 24 meses	93,0 %	85,4 %	NNT 13 (9 - 33)	<0,05
Tasa SLP 36 meses	89,7 %	75,4 %	NNT 7 (5 - 12)	<0,05
Tasa SLP 48 meses	84,3 %	67,7 %	NNT 6 (5 - 10)	<0,05
Variabes secundarias				
Tasa global de RC o mejor	87,9 %	70,1 %	OR 3,13 (2,1 – 4,6)	<0,0001
Tasa global de EMR negativa	75,2 %	47,5 %	OR 3,4 (2,4 – 4,6)	<0,0001
Mediana SG	NA	NA	HR 0,73 (0,47 – 1,14)	>0,05

EMR: Enfermedad molecular residual, NA: No alcanzada, NNT: Número necesario para tratar, RC: Respuesta completa, SG: Supervivencia global, SLP: Supervivencia libre de progresión

Figura 2. Análisis de subgrupos de la SLP a fecha de corte 1-08-2023 del estudio PERSEUS.

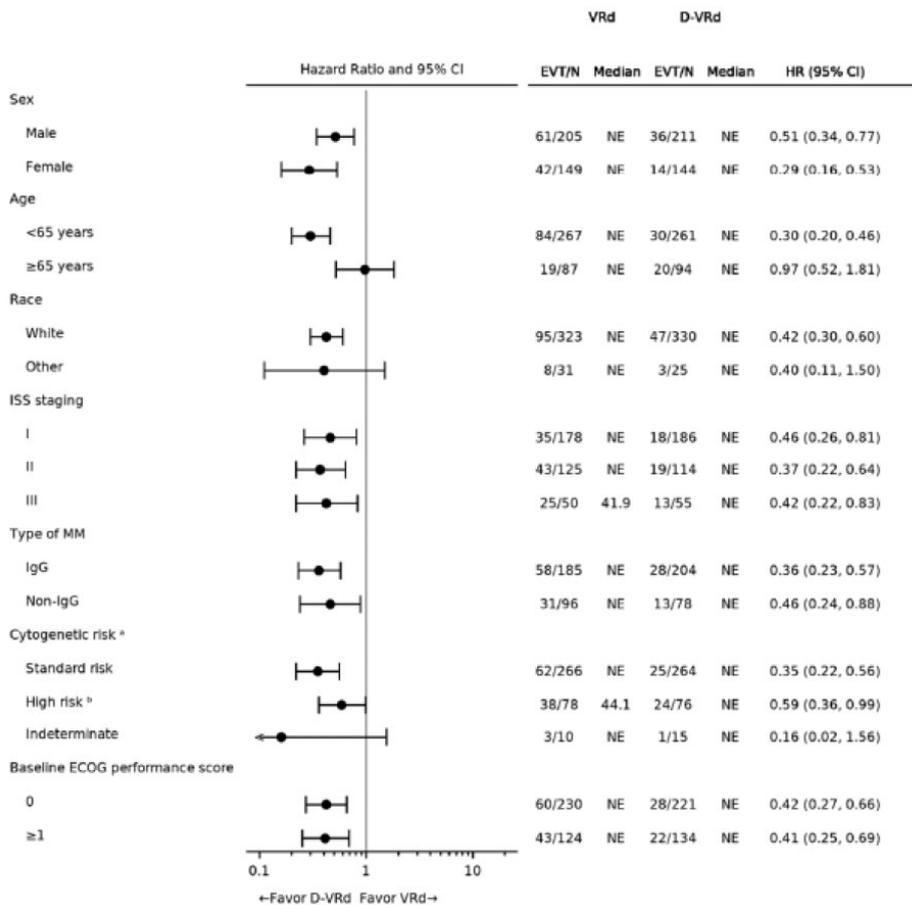


Figura 3. Estimación Kaplan-Meier de la SG a fecha de corte 1-08-2023 del estudio PERSEUS.

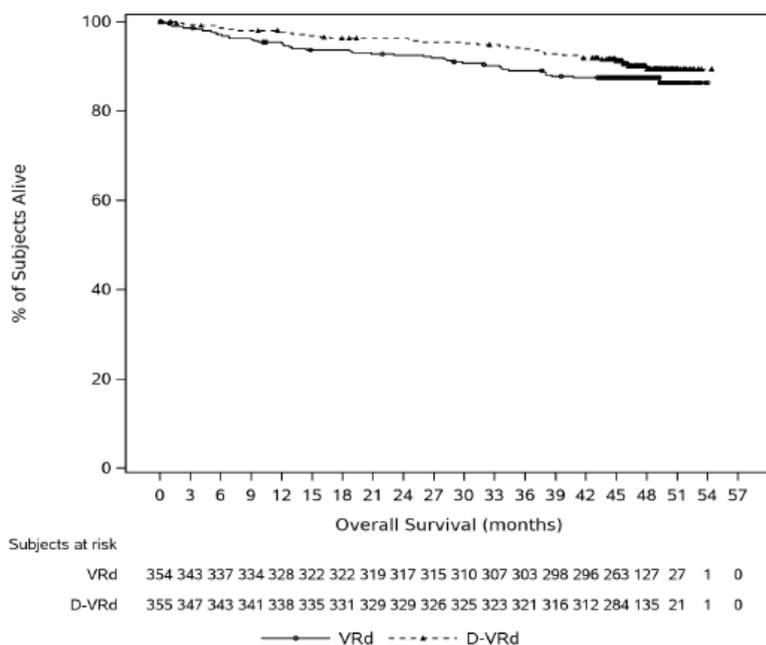


Tabla 4. Resultados principales de eficacia del estudio CEPHEUS

(Referencia: Programa MADRE 4.0 2013)				
Variable evaluada en el estudio	D - VRd N (197)	VRd N (198)	Medida de riesgo (IC95%)	p
Variable principal				
Tasa EMR negativa (10⁻⁵) (08/04/21)	105 (53,3%)	70 (35,4%)	OR 2,07 (1,38 – 3,1)	0,0004
Tasa EMR negativa (10 ⁻⁵) (07/05/24)	120 (60,9 %)	78 (39,4 %)	OR 2,37 (1,58 – 3,55)	<0,0001
Variables secundarias				
Tasa de RC o mejor (08/04/21)	151 (76,6%)	117 (59,1%)	OR 2,31 (1,48 – 3,6)	0,0002
Tasa de RC o mejor (07/05/24)	160 (81,2%)	122 (61,6%)	OR 2,73 (1,71 – 4,24)	<0,0001
Mediana SLP (08/09/22)	NA (NA - NA)	NA (NA - NA)	HR 0,61 (0,42 – 0,9)	0,0104
Mediana SLP (07/05/24)	NA (NE - NE)	52,6 (NE - NE)	HR 0,57 (0,41 – 0,79)	0,0005
EMR negativa sostenida (08/09/22)	84 (42,6%)	50 (25,3%)	OR 2,18 (1,42 – 3,34)	0,0003
EMR negativa sostenida (07/05/24)	96 (48,7%)	52 (26,3%)	OR 2,73 (1,73 – 4,0)	<0,0001
Mediana SG (07/05/24)	NA (NA - NA)	NA (61,86 - NA)	HR 0,85 (0,58 – 1,24)	0,395

EMR: Enfermedad mínima residual, NA: No alcanzada, NE: No especificado, RC: Respuesta completa, SG: Supervivencia global, SLP: Supervivencia libre de progresión

Figura 4. Análisis de subgrupos de la EMR negativa a fecha de 7 de mayo de 2024 del estudio CEPHEUS.

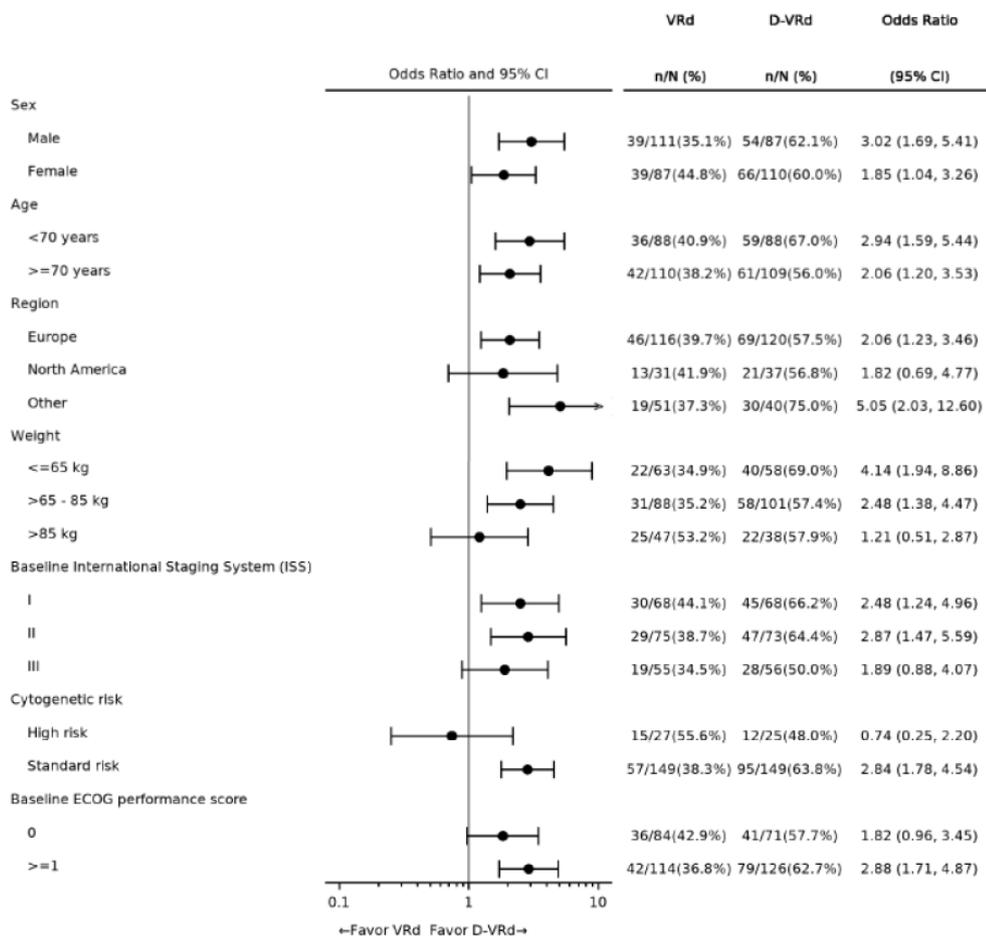
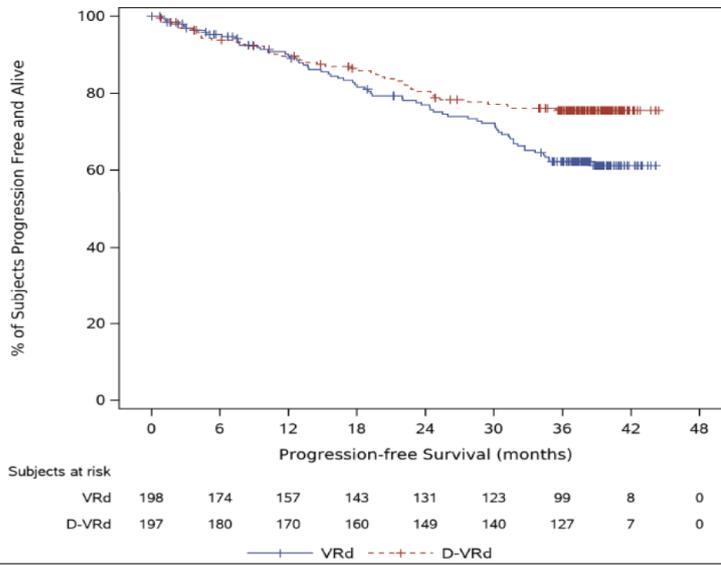
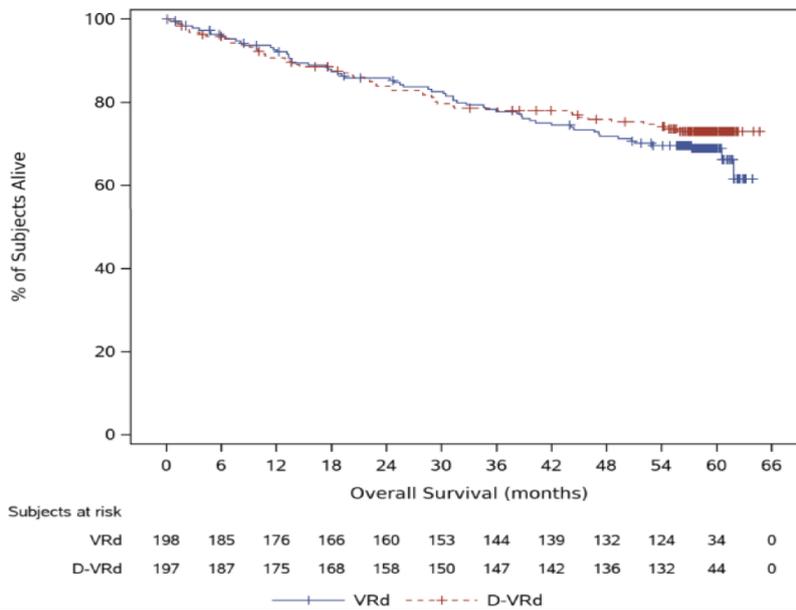


Figura 5. Estimación Kaplan-Meier de la SLP a fecha de corte 8 de septiembre de 2022 del estudio CEPHEUS.



Key: VRd = bortezomib-lenalidomide-dexamethasone; D-VRd = daratumumab-bortezomib-lenalidomide-dexamethasone.

Figura 6. Estimación Kaplan-Meier de la SG a fecha de corte 7 de mayo de 2024 del estudio CEPHEUS.



Key: VRd = bortezomib-lenalidomide-dexamethasone; D-VRd = daratumumab-bortezomib-lenalidomide-dexamethasone.



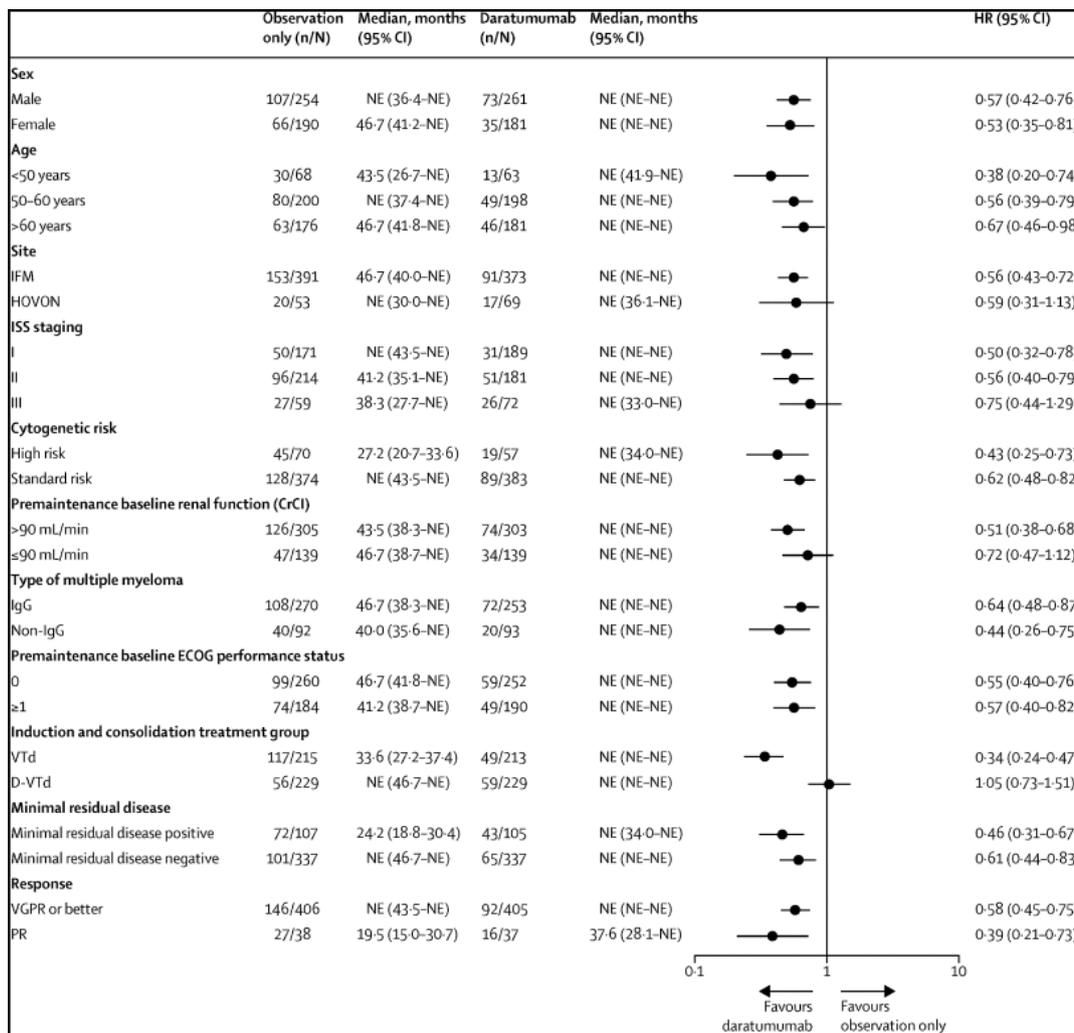
Tabla 5. EA grado 3 - 4 que se dan con frecuencia $\geq 5\%$ en alguno de los dos brazos del estudio PERSEUS.

Evento Adverso	D-VRd N (347)	VRd N (351)	NNT (IC95%)
Neutropenia	218 (62,1%)	177 (51%)	8 (5 -20)
Trombocitopenia	102 (29,1%)	60 (17,3%)	8 (6 - 17)
Neutropenia febril	33 (9,4%)	35 (10,1%)	-
Anemia	21 (6%)	22 (6,3%)	-
Neumonía	37 (10,5%)	21 (6,1%)	21 (12 - 169)
Diarrea	37 (10,5%)	27 (7,8%)	-
Estomatitis	20 (5,8%)	21 (6%)	-
Fatiga	10 (2,8%)	18 (5,2%)	-

Tabla 6. EA grado 3 - 4 que se dan con frecuencia $\geq 10\%$ en alguno de los dos brazos del estudio CEPHEUS.

Evento Adverso	D-VRd N (347)	VRd N (351)	NNT (IC95%)
Neutropenia	87 (44,2%)	98 (50,3%)	7 (5 - 21)
Trombocitopenia	56 (28,4%)	39 (20%)	-
Anemia	26 (13,2%)	23 (11,8%)	-
Linfopenia	24 (12,2%)	20 (10,3%)	-
Neumonía	28 (14,2%)	25 (12,8%)	-
Covid-19	22 (11,2%)	9 (4,6%)	15 (9 - 285)
Hipocalcemia	24 (12,2%)	12 (6,2%)	18 (11 - 74)
Diarrea	24 (12,2%)	18 (9,2%)	-

Figura 7. Análisis de subgrupos de la SLP tras una mediana de seguimiento de 35,4 meses del estudio CASSIOPEIA



Referencias

1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* noviembre de 2014;15(12):e538-548.
2. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia.* enero de 2009;23(1):3-9.
3. European Cancer Information System [Internet]. [citado 3 de marzo de 2025]. Disponible en: https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?%0-0%1-All%2-All%4-1,2%3-0%6-0,85%5-2022,2022%7-7%CEstByCountry%X0_8-3%X0_19-AE27%X0_20-No%CEstBySexByCountry%X1_8-3%X1_19-AE27%X1_-1-1%CEstByIndiByCountry%X2_8-3%X2_19-AE27%X2_20-No%CEstRelative%X3_8-3%X3_9-AE27%X3_19-AE27%CEstByCountryTable%X4_19-AE27
4. Carvykti | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2022 [citado 3 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/carvykti>
5. Abecma | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2021 [citado 3 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abecma>
6. Elrexfio | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2024 [citado 3 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/elrexfio>
7. Tecvayli | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2022 [citado 3 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecvayli>
8. Talvey | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2023 [citado 3 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/talvey>
9. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet.* julio de 2019;394(10192):29-38.
10. Informe de Posicionamiento Terapéutico de daratumumab (Darzalex®) en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona en pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
11. Facon T, Kumar SK, Plesner T, Orłowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* noviembre de 2021;22(11):1582-96.
12. darzalex-epar-product-information_es.pdf [Internet]. [citado 3 de marzo de 2025]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_es.pdf
13. Ocio EM, Richardson PG, Rajkumar SV, Palumbo A, Mateos MV, Orłowski R, et al. New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: A report from the International Myeloma Working Group (IMWG). *Leukemia.* noviembre de 2014;28(3):525-42.
14. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, Sborov DW, Reeves B, Rodriguez C, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood.* 20 de agosto de 2020;136(8):936-45.
15. Chari A, Rodríguez-Otero P, McCarthy H, Suzuki K, Hungria V, Sureda Balari A, et al. Subcutaneous daratumumab plus standard treatment regimens in patients with multiple myeloma across lines of therapy (PLEIADES): an open-label Phase II study. *Br J Haematol.* marzo de 2021;192(5):869-78.



16. Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, Quach H, Ho PJ, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 25 de enero de 2024;390(4):301-13.
17. Usmani SZ, Facon T, Hungria V, Bahlis NJ, Venner CP, Braunstein M, et al. Daratumumab plus bortezomib, lenalidomide and dexamethasone for transplant-ineligible or transplant-deferred newly diagnosed multiple myeloma: the randomized phase 3 CEPHEUS trial. *Nat Med*. 5 de febrero de 2025;1-8.
18. Moreau P, Hulin C, Perrot A, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Maintenance with daratumumab or observation following treatment with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and autologous stem-cell transplant in patients with newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. octubre de 2021;22(10):1378-90.
19. Badros A, Foster L, Anderson LD, Chaulagain CP, Pettijohn E, Cowan AJ, et al. Daratumumab with lenalidomide as maintenance after transplant in newly diagnosed multiple myeloma: the AURIGA study. *Blood*. 16 de enero de 2025;145(3):300-10.
20. Paul B, Anwer F, Raza S, Mammadzadeh A, Khasawneh B, Shatnawi S, et al. Comparative Meta-Analysis of Triplet vs. Quadruplet Induction Regimens in Newly Diagnosed, Treatment Naïve, Multiple Myeloma. *Cancers (Basel)*. 23 de agosto de 2024;16(17):2938.
21. Botta C, Gigliotta E, Paiva B, Anselmo R, Santoro M, Otero PR, et al. Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: Efficacy and safety in frontline therapy for patients not eligible for transplant. *Hematological Oncology*. 2022;40(5):987-98.
22. Tang W, Zhang L, Zheng Y, Pan L, Niu T. Daratumumab-based immunotherapy vs. lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: a systemic review. *Front Oncol*. 25 de enero de 2024;14:1286029.
23. Kiss S, Gede N, Soós A, Hegyi P, Nagy B, Imrei M, et al. Efficacy of first-line treatment options in transplant-ineligible multiple myeloma: A network meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 1 de diciembre de 2021;168:103504.
24. Gordan LN, Medhekar R, Fu AZ, Shokoohi M, Oliva Ramirez A, Bonar N, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone Versus Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Hematological Oncology*. 2025;43(3):e70061.

