INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-411/V1/05122025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de isatuximab (Sarclisa®) en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona, para el tratamiento de inducción de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son elegibles para trasplante autólogo de células madre

Fecha de publicación: 05 de diciembre de 2025

Índice

Introducción 1
Isatuximab (Sarclisa®) 3
Farmacología 4
Eficacia 4
Ensayo pivotal GMMG-HD7 (IIT 15403) 4
Seguridad 7
Discusión 7
Conclusión 10
Grupo de expertos 11
Anexo 12
Referencias 16

Introducción

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia hematológica caracterizada por la proliferación clonal de células plasmáticas, predominantemente en la médula ósea. Esta expansión celular anómala provoca una producción excesiva de inmunoglobulinas monoclonales (completas o cadenas ligeras), lo que se traduce habitualmente en la detección de un componente monoclonal en suero y/o en orina. Además, la infiltración medular por células plasmáticas interfiere con la hematopoyesis normal, lo que contribuye a diversas alteraciones clínicas. En ausencia de un tratamiento eficaz en fases precoces, la progresión de la enfermedad puede dar lugar a manifestaciones clínicas características, como anemia, insuficiencia renal, hipercalcemia y lesiones óseas líticas, conjunto de hallazgos comúnmente referidos mediante el acrónimo CRAB (por sus siglas en inglés: Calcium elevation, Renal dysfunction, Anemia, Bone lesions)(1,2).

Se estima que el MM representa aproximadamente el 1 % de todos los cánceres y alrededor del 10 % de las neoplasias hematológicas, lo que lo convierte en la segunda neoplasia hematológica más frecuente tanto en España como en Europa. En 2023, en España se diagnosticaron alrededor de 3 500 nuevos casos, correspondiendo a una incidencia estimada de 5-6 casos por 100 000 habitantes/año. En los últimos años, la prevalencia del mieloma múltiple ha

experimentado un incremento notable, asociado a la disponibilidad de nuevas terapias más eficaces y mejor toleradas; actualmente se estima en 23 930 casos a 5 años (3–6).

El manejo de la enfermedad 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 (7).

Se consideran candidatos a trasplante los pacientes < 65 años que no presenten contraindicaciones médicas. Entre los 65-70 años se debe valorar individualmente. Una contraindicación absoluta para el trasplante es la presencia de cirrosis hepática, incluso en aquellos pacientes en los que está compensada. Se consideran contraindicaciones relativas la presencia de infecciones no controladas, las hepatopatías crónicas (no cirrosis), la fracción de eyección cardíaca < 40%, capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono < 40% y un aclaramiento de creatinina < 30 mL/min (7).

La profundidad de la respuesta pretrasplante se correlaciona con la profundidad de la respuesta postrasplante y esta, a su vez, con la supervivencia. La evaluación de la respuesta al tratamiento de inducción en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico (NDMM) candidatos a trasplante se realiza según los criterios establecidos por el International Myeloma Working Group (IMWG). Estos incluyen la respuesta parcial (RP), definida por una reducción ≥50 % de la proteína monoclonal; la respuesta completa (RC), caracterizada por la desaparición de la proteína monoclonal en sangre y orina (por inmunofijación) y la presencia de <5 % de células plasmáticas en médula ósea; y la respuesta completa estricta (RCe), que añade a la RC la ausencia de células plasmáticas clonales mediante citometría de flujo o inmunohistoquímica. Además, se evalúa la enfermedad mínima residual (EMR) mediante técnicas de alta sensibilidad como citrometía de flujo o secuenciación de nueva generación (NGF $\geq 10^{-5}$ o NGS $\geq 10^{-6}$), y se considera negativa cuando no se detectan células tumorales residuales, lo cual se asocia con un pronóstico más favorable y mayor supervivencia libre de progresión y global (2,8).

Tradicionalmente, los regímenes de inducción en pacientes con NDMM candidatos a TAPH han consistido en la combinación de un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y corticoides, conformando los denominados tripletes. Dentro de estos, los esquemas más utilizados han sido VTd (bortezomib, talidomida y dexametasona), aprobado en ficha técnica y con indicación reconocida en Europa (9) y VRd (bortezomib, lenalidomida y dexametasona), ampliamente utilizado, aunque sin indicación formal en ficha técnica para esta población (10). Habitualmente, estos tripletes se administran durante 3 a 4 ciclos antes del trasplante, según recogen tanto guías clínicas como los protocolos de referencia (7).

En los últimos años, se han desarrollado combinaciones que incorporan un anticuerpo monoclonal anti-CD38 a los tripletes convencionales. Entre ellas, destaca Dara-VTd (daratumumab, bortezomib, talidomida y dexametasona), aprobado en Europa en base a los resultados del ensayo CASSIOPEIA, donde se administraron 4 ciclos de inducción antes del trasplante (11). De forma más reciente, la combinación Dara-VRd (daratumumab, bortezomib, lenalidomida y dexametasona), ha sido evaluada en el ensayo PERSEUS, también con 4 ciclos de inducción, seguida de trasplante, consolidación y mantenimiento, mostrando beneficios en términos de respuesta profunda y negatividad de enfermedad mínima residual (12).

En este mismo escenario se enmarca la combinación Isa-VRd (isatuximab, bortezomib, lenalidomida y dexametasona), recientemente aprobada por la Agencia Europea del medicamento (EMA), para el tratamiento de inducción en pacientes candidatos a trasplante. Esta aprobación se basa en los resultados del estudio GMMG-HD7 (13).

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.

Isatuximab (Sarclisa®)

Isatuximab está indicado en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (Isa-VRd), para el tratamiento de inducción de pacientes adultos con MM de nuevo diagnóstico que son candidatos a trasplante autólogo de células madre. Esta indicación obtuvo la opinión positiva de la EMA en junio 2025.

Además, isatuximab está autorizado también para las siguientes indicaciones en MM (14):

- En combinación con pomalidomida y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y un inhibidor del proteasoma, y que hayan presentado progresión de la enfermedad con el último tratamiento.
- En combinación con carfilzomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos una línea de tratamiento previa.
- En combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que no sean candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Isatuximab se presenta en forma de concentrado 20 mg/mL vial solución para perfusión, la dosis recomendada para la indicación objeto de este IPT es de 10 mg/Kg de peso corporal administrado como perfusión intravenosa en régimen de Isa-VRd, de acuerdo con la siguiente pauta posológica:

Fase de inducción (3 ciclos):

- Ciclo 1 (días 1–42):
  - Isatuximab: 10 mg/kg por vía intravenosa los días 1, 8, 15, 22 y 29.
  - Bortezomib: 1,3 mg/m² por vía subcutánea los días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32.
  - Lenalidomida: 25 mg/día por vía oral, los días 1–14 y 22–35.
  - Dexametasona: 20 mg/día administrados de forma intravenosa los días de administración de isatuximab y vía oral los días 2, 4, 5, 9, 11, 12, 23, 25, 26, 30, 32 y 33.
- Ciclos 2 y 3 (días 1–42):
  - Isatuximab: 10 mg/kg por vía intravenosa los días 1, 15 y 29.
  - Bortezomib: 1,3 mg/m² por vía subcutánea los días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32.
  - Lenalidomida: 25 mg/día por vía oral, los días 1–14 y 22–35.
  - Dexametasona: 20 mg/día administrados de forma intravenosa los días de administración de isatuximab y vía oral los días 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 22, 23, 25, 26, 30, 32 y 33

Tras completar estos tres ciclos, el tratamiento se interrumpe para proceder a la fase de intensificación, que incluye quimioterapia a altas dosis seguida de TAPH, y posteriormente se continúa con el tratamiento de mantenimiento según el estándar de cuidado.

La aparición de reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) puede requerir la interrupción del tratamiento o la reducción de la velocidad de perfusión. Para reducir el riesgo de RRP, la infusión de isatuximab se debe preceder de la administración de corticoides, antipiréticos y antihistaminicos. La premedicación recomendada y su forma de administración se encuentran descritas en la ficha técnica del medicamento (14).

Farmacología

Isatuximab es un anticuerpo monoclonal derivado de IgG1 que se une a un epítopo extracelular específico del receptor CD38. CD38 es una glucoproteína transmembrana que se expresa en alta densidad en las células del mieloma múltiple.

En estudios in vitro, isatuximab ha demostrado inducir la muerte de células tumorales mediante distintos mecanismos, como la activación del sistema inmunitario (citotoxicidad mediada por anticuerpos y complemento) y la inducción directa de apoptosis. Además, bloquea la actividad enzimática del receptor CD38, implicado en la regulación del calcio intracelular, y es capaz de activar células NK incluso sin la presencia de células tumorales CD38+.

En modelos in vivo, el tratamiento con isatuximab se ha asociado a una reducción en ciertos tipos de células inmunitarias en sangre periférica, como células NK totales CD16+ y CD56+, linfocitos B CD19+, linfocitos T CD4+ y de linfocitos TREG (CD3+, CD4+, CD25+, CD127−)(14).

Eficacia

Ensayo pivotal GMMG-HD7 (IIT 15403).

Los datos de eficacia de isatuximab en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de inducción en pacientes adultos con NDMM que son candidatos TAPH provienen del ensayo clínico pivotal GMMG-HD7 (IIT 15403)(13,15).

Este estudio es un ensayo clínico fase III, de diseño abierto, aleatorizado y controlado, que compara la combinación Isa-VRd frente al régimen estándar VRd, con el objetivo principal de evaluar la eficacia de añadir isatuximab al tratamiento de inducción estándar en esta población (indicación objeto de evaluación de este informe). El criterio de valoración principal de la parte I del estudio fue la tasa de EMR negativa tras el tratamiento de inducción, evaluada mediante NGS con una sensibilidad de 10^{-5}.

Los criterios de inclusión fueron, edad comprendida entre 18 y 70 años, diagnóstico reciente de MM conforme a los criterios del IMWG, buen estado funcional (ECOG 0–2) y pacientes aptos para recibir quimioterapia intensiva seguida de trasplante. Estos criterios requieren la presencia de células plasmáticas clonales en médula ósea (≥10 %) o un plasmocitoma confirmado, junto con al menos un criterio de daño orgánico (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia o lesiones óseas líticas) o biomarcadores de malignidad (como ≥60 % de células plasmáticas clonales, una relación anormal de cadenas ligeras libres, o lesiones focales en resonancia magnética) (16).

Entre los criterios de exclusión más relevantes se encontraban la presencia de comorbilidades graves, enfermedades autoinmunes activas, infecciones no controladas, seropositividad para VIH o hepatitis B/C activa, o haber recibido tratamiento previo para mieloma (con excepción de corticoides o bifosfonatos).

Entre el 23 de octubre de 2018 y el 22 de septiembre de 2020, se aleatorizaron 662 pacientes en una proporción 1:1, para recibir tratamiento con Isa-VRd o VRd como brazo de control activo. El estudio se desarrolló en dos partes:

- Parte I (inducción + intensificación): compara Isa-VRd vs VRd como tratamiento de inducción seguido de quimioterapia de intensificación + TAPH.
- Parte II (mantenimiento): los pacientes que lograron al menos una RP tras el trasplante fueron realeatorizados a recibir mantenimiento siguiendo el siguiente esquema:
  - Grupo IIA: pacientes aleatorizados a lenalidomida en monoterapia (R). Dosificación lenalidomida 10-15 mg /día de forma continuada en ciclos de 28 días.
  - Grupo IIB: pacientes aleatorizados a isatuximab + lenalidomida (Isa-R). Dosificación Isatuximab: 10 mg/kg IV semanal durante ciclo 1, luego cada 2 semanas en los ciclos 2 y 3, y desde el ciclo 4 en adelante, mensual.

Lenalidomida misma pauta que en el brazo IIA. La combinación de tratamiento en la parte II (mantenimiento) para cada paciente, depende de la aleatorización secuencial del estudio, pudiendo agruparse en cuatro ramas principales: Isa-VRd seguido de R (IA→IIA), Isa-VRd seguido de Isa-R (IA→IIB), VRd seguido de R (IB→IIA) y VRd seguido de Isa-R (IB→IIB). El tratamiento en mantenimiento se prolongó hasta progresión o toxicidad inaceptable.

Respecto a la parte I del estudio, correspondiente al tratamiento en inducción, que atañe al presente informe, se administró en 3 ciclos de 42 días de duración, de acuerdo al siguiente esquema:

Brazo control (VRd) Grupo IB:

- Lenalidomida 25 mg/día (oral), días 1–14 y 22–35.
- Bortezomib 1,3 mg/m² por vía subcutánea, días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32.
- Dexametasona 20 mg diarios, vía oral/intravenosa según días definidos (1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 15, 22, 23, 25, 26, 29, 30, 32 y 33)

Brazo experimental (Isa-VRd) Grupo IA:

- Misma pauta que el brazo control para bortezomib, lenalidomida y dexametasona.
- Isatuximab 10 mg/kg por vía intravenosa los días 1, 8, 15, 22 y 29 del ciclo 1, y los días 1, 15 y 29 en los ciclos 2 y 3.

La aleatorización se estratificó según el estadio de la enfermedad de acuerdo con el International Staging System (ISS) en estadios I, II o III, determinado por los niveles séricos de β2-microglobulina y albúmina, y por el riesgo citogenético, definido como estándar o alto en función de la presencia de del(17p), t(4;14) o t(14;16). De los 662 pacientes incluidos, 331 recibieron VRd y 331 recibieron Isa-VRd.

El riesgo citogenético fue evaluado mediante hibridación fluorescente in situ (FISH, por sus siglas en inglés) centralizada sobre células plasmáticas obtenidas de médula ósea basal. Se identificó riesgo citogenético alto en el 17,5 % de los pacientes del grupo Isa-VRd y en el 19,9 % del grupo VRd.

Las características basales de la población estuvieron bien balanceadas en entre ambos grupos. La edad media fue de 58,7 años en el grupo VRd y 58,3 años en el grupo Isa-VRd, con una mediana global de 59,5 años (rango: 26–70. La distribución por sexo fue similar en ambos brazos, con un 38,4 % de mujeres en Isa-VRd y un 37,5 % en VRd. La mayoría de los pacientes eran de raza caucásica (99,1 %).

En conjunto, su distribución fue equilibrada entre los grupos, lo que minimiza el riesgo de sesgo. El análisis principal se realizó por intención de tratar (ITT), incluyendo a todos los pacientes aleatorizado esto respalda la validez de la comparabilidad de los resultados de eficacia.

Objetivo principal

El objetivo principal del estudio fue evaluar la tasa de EMR negativa tras tratamiento de inducción, en la población por ITT, evaluada mediante NGF con una sensibilidad mínima de 10^{-5}, conforme a los criterios del IMWG. Se consideraron como no respondedores los pacientes sin resultado de EMR disponible al final de la inducción.

El diseño del estudio estimó a priori una diferencia esperada del 13,5% en la tasa de EMR negativa (de un 35% en VRd a un 48,5% en Isa-VRd), lo que requería una muestra de 662 pacientes (331 por brazo) para detectar una odds ratio (OR) de al menos 1,75, con una potencia del 90% y un error alfa unilateral de 1,667%. Se definió un único análisis principal tras cierre de base de datos para EMR.

Con fecha de corte del 21 de abril de 2021, y tras finalizar la fase de inducción (3 ciclos de 42 días), la tasa de EMR negativa fue del 50,5 % (IC95%: 44,93-55,97) en el grupo Isa-VRd frente a al 35,6 % (IC95%: 30,49-41,07) en el grupo VRd, lo que

representa una diferencia absoluta de 14,9 puntos porcentuales. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (*p = 0,00009*), con una OR = 1,84 (IC95%: 1,35–2,51; *p* < 0,0001), superando el umbral de significación preespecificado para el análisis primario. La tasa de EMR negativa fue evaluable en el 87,3% de los pacientes, y la imputación de datos ausentes como "no respondedores" no alteró la significación estadística. El análisis de sensibilidad con imputación múltiple y análisis multivariante confirmaron la robustez de los resultados a favor del tratamiento con Isa-VRd.

Objetivos secundarios

En cuanto a la Supervivencia Libre de Progresión (SLP), independientemente de la estrategia de mantenimiento posterior (R o Isa-R), se definió como el tiempo desde la fecha de la aleatorización hasta la primera progresión documentada de la enfermedad (según los criterios IMWG 2016) o el fallecimiento por cualquier causa, lo que ocurriera primero. El evento de progresión fue evaluado centralmente mediante un comité independiente. Se programó un único análisis definitivo de SLP tras alcanzar un número suficiente de eventos y con seguimiento prolongado. Con fecha de corte del 22 de mayo de 2024, y tras una mediana de seguimiento de 49,3 meses, se habían producido un total de 94 eventos (28,4%) en el grupo VRd y 72 eventos (21,8%) en el grupo Isa-VRd. La mediana de SLP no se alcanzó en ninguno de los dos brazos, pero el análisis mediante el método de Kaplan–Meier mostró una separación temprana de curvas a partir del mes 3, manteniéndose el grupo Isa-VRd consistentemente por encima durante todo el seguimiento (Figura 1). El hazard ratio (HR) fue de 0,701 (IC95%: 0,516–0,953; p = 0,0113), lo que representa una reducción del 29,9% en el riesgo de progresión o muerte con Isa-VRd frente a VRd, resultado estadísticamente significativo y por debajo del umbral de significación preespecificado. La proporción de pacientes libres de progresión a los 48 meses fue del 77,0% en Isa-VRd frente al 69,5% en VRd.

Por otro lado, se estimó también la SLP con mantenimiento estándar, grupo IIA (R en monoterapia, tras la Parte I del estudio, inducción + intensificación): el HR ajustado (IPW) fue de 0,622 (IC95 %: 0,424-0,912; p = 0,0066), con estimaciones de SLP a 36 meses de 84,8 % en Isa-VRd frente a 73,2 % en VRd (Figura 2).

Respecto a la Supervivencia Global (SG), Los datos son todavía inmaduros, sin diferencias estadísticamente significativas hasta el corte actual. En la población global, independientemente del tipo de mantenimiento recibido, la SG mostró HR de 1,14 (IC95 %: 0,75–1,72), mientras que en el subgrupo de pacientes que recibieron mantenimiento con lenalidomida en monoterapia, el HR fue de 1,036 (IC95 %: 0,62–1,74). Se considera necesario disponer de un seguimiento más prolongado y de datos finales postautorización para poder valorar adecuadamente el impacto del tratamiento con Isa-VRd sobre la SG.

El análisis de subgrupos preespecificados en el estudio GMMG-HD7 mostró una consistencia global del beneficio clínico de Isa-VRd frente a VRd en términos de EMR negativa y SLP, sin evidencias de interacción significativa entre el tratamiento y las principales variables demográficas o clínicas. En concreto, no se observaron diferencias relevantes en la eficacia del tratamiento según edad (<65 años vs ≥65 años), sexo, estadio ISS o R-ISS, estado funcional ECOG, citogenética de alto riesgo, presencia de plasmocitos en médula ósea ≥60% o niveles de β2-microglobulina. Asimismo, el beneficio en la tasa de EMR negativa a favor de Isa-VRd se mantuvo consistente en casi todos los subgrupos, con OR a favor del brazo experimental, y sin inversión de efecto. En el caso del análisis de SLP, los HR también fueron generalmente favorables a Isa-VRd (HR <1 en la mayoría de los subgrupos), destacando la ausencia de subgrupos con pérdida de eficacia clara, lo que respalda la validez externa y aplicabilidad de los resultados a una amplia población de pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico candidatos a trasplante.

Los resultados de eficacia del estudio se encuentran expuestos en la Tabla 2.

Seguridad

Los datos de seguridad del estudio pivotal fase III GMMG-HD7 (parte 1: inducción e intensificación), en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico candidatos a trasplante, indican que la adición de isatuximab al esquema VRd no incrementó la toxicidad de forma significativa (Tabla 3).

Un total de 330 pacientes recibieron Isa-VRd y 328 pacientes recibieron VRd. Durante la fase de inducción, la incidencia de acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (TEAEs) fue del 82,7 % en el grupo Isa-VRd frente al 78,4 % en VRd. Los eventos adversos de grado ≥3 fueron similares en ambos grupos (63,6 % en Isa-VRd vs 61,3 % en VRd), así como los eventos adversos graves (35,2 % vs 36,6 %) y los eventos fatales relacionados con el tratamiento (1,2 % vs 2,1 %).

Los eventos adversos más frecuentes (≥10 %) en el grupo Isa-VRd incluyeron neuropatía periférica (18,8 %), neutropenia (16,1 %) y reacciones relacionadas con la infusión (12,4 %). De estos, la neutropenia fue también el evento adverso de grado ≥3 más frecuente (16,1 % en Isa-VRd frente a 4,0 % en VRd). Las reacciones infusionales, consideradas eventos adversos de especial interés, se observaron exclusivamente en el grupo Isa-VRd, fueron mayoritariamente de grado leve a moderado y ocurrieron principalmente durante la primera administración.

Las interrupciones del tratamiento debidas a EA durante la inducción fueron similares entre ambos grupos (4,3 % en VRd vs 3,0 % en Isa-VRd). No se observó un aumento relevante de discontinuaciones del tratamiento por toxicidad hematológica. Durante la fase de intensificación posterior al trasplante, la incidencia de TEAEs fue comparable (22,8 % Isa-VRd vs 22,3 % VRd), así como los eventos de grado ≥3 (17,6 % vs 16,2 %) y los eventos infecciosos de grado ≥3 (7,7 % vs 6,9 %).

En cuanto a subgrupos especiales, los datos indican que los pacientes ≥65 años experimentaron una mayor incidencia global de efectos adversos, con una menor tolerancia al tratamiento en el grupo Isa-VRd, aunque sin diferencias que contraindiquen su uso en esta población.

En conjunto, el perfil de seguridad de Isa-VRd fue considerado manejable y consistente con el previamente conocido para isatuximab, sin señales nuevas ni inesperadas. La mayor incidencia de neutropenia se consideró clínicamente controlable y no se tradujo en un incremento relevante de infecciones graves o interrupciones del tratamiento(15).

Discusión

La introducción de anticuerpos monoclonales anti-CD38 en el tratamiento del NDMM ha supuesto una mejora sustancial en los resultados de los regímenes de inducción para pacientes candidatos a trasplante. Tradicionalmente, los tripletes basados en VRd (ampliamente utilizado en la práctica clínica, aunque fuera de indicación) (10) o VTd han constituido el estándar de tratamiento en esta población (9). A raíz de la publicación de los estudios CASSIOPEIA y PERSEUS, se han consolidado como nuevas opciones terapéuticas los regímenes cuádruples que incorporan daratumumab a estos esquemas tripletes, habiéndose demostrado una mayor profundidad de respuesta y una mejora en la SLP.

El ensayo GMMG-HD7 es un estudio fase III que compara la eficacia de Isa-VRd frente a VRd como tratamiento de inducción en pacientes con NDMM candidatos a trasplante. Presenta un diseño metodológicamente robusto, con asignación aleatoria, control activo y realización en múltiples centros. La población seleccionada, refleja el perfil habitual de pacientes tratados en la práctica asistencial. No obstante, al tratarse de un estudio abierto (no doble ciego), existe un riesgo potencial de sesgo, tanto en la evaluación de acontecimientos adversos como en el seguimiento clínico de los pacientes, que debe tenerse en cuenta al interpretar los resultados. Además, se trata de un estudio multicéntrico, pero se llevó a cabo únicamente en centros en Alemania, lo que podría tener influencia en la aplicabilidad y validez externa del mismo (13).

Los datos de eficacia y seguridad del estudio GMMG-HD7 han sido previamente desarrollados en detalle. En resumen, el tratamiento con Isa-VRd logró una tasa de enfermedad mínima residual (EMR) negativa tras la inducción del 50,5 % (IC95%: 44,93–55,97), frente al 35,6 % (IC95%: 30,49–41,07) en el grupo VRd. Asimismo, se observó una mejora en la supervivencia libre de progresión (SLP) en el subgrupo que recibió mantenimiento con lenalidomida, con una reducción del riesgo del 37,8 % (HR 0,622; IC95%: 0,424–0,912; p = 0,0066). Estos beneficios clínicos se alcanzaron sin un incremento relevante en la toxicidad, manteniéndose un perfil de seguridad manejable y comparable al del esquema estándar.

Una de las fortalezas metodológicas del estudio es la doble aleatorización, que permite diferenciar los efectos del tratamiento en la fase de inducción y en el mantenimiento. El beneficio clínico observado es relevante, con una mejora sustancial en la profundidad de respuesta y en la reducción del riesgo de progresión o muerte, sin un aumento significativo de toxicidad grave. Aunque la mediana de SG no se ha alcanzado, el impacto en variables intermedias validadas como la SLP y la EMR respalda el valor clínico del régimen. Si bien no se ha utilizado una escala formal como la de ESMO para clasificar el beneficio clínico, los resultados sugieren un efecto de magnitud significativa.

En cuanto a su aplicabilidad, el régimen se compone de fármacos ya conocidos y utilizados en otras indicaciones, lo que facilita su integración en la práctica habitual, siempre que la disponibilidad lo permita.

Las principales limitaciones se centran en la ausencia de comparación directa con otros regímenes de inducción que incluyen anticuerpos monoclonales, como daratumumab. No obstante, la calidad metodológica, el control del sesgo y la consistencia de los resultados en los distintos subgrupos aportan fiabilidad a las conclusiones.

Respecto a los estudios disponibles en la misma indicación para los regímenes de tratamiento basados en la adición de anti-CD38 al triplete estándar:

El ensayo CASSIOPEIA es un estudio fase III con diseño en dos partes: en la primera se comparó el esquema Dara-VTd frente a VTd en inducción y consolidación, y en la segunda parte, los pacientes fueron realeatorizados a recibir mantenimiento con daratumumab u observación (brazo sin tratamiento activo). El objetivo primario de la Parte 1 fue la tasa de respuesta muy buena parcial (VGPR) o mejor, y como variable secundaria se evaluó la EMR negativa (también con NGF y sensibilidad $\geq 10^{-5}$). El diseño con doble aleatorización permite una interpretación más precisa del impacto de cada componente del tratamiento, como sucedía en el estudio GMMG-HD7. No obstante, la elección de la observación como comparador en la fase de mantenimiento supone una limitación en la validez externa de los resultados, ya que la lenalidomida es actualmente el tratamiento estándar de mantenimiento. En el análisis por subgrupos, el beneficio del mantenimiento con daratumumab en términos de SLP se restringió a determinados perfiles de pacientes, especialmente aquellos que no habían alcanzado una EMR negativa tras la consolidación(11).

El ensayo pivotal PERSEUS es un estudio fase III, aleatorizado, abierto y controlado con comparador activo, que incluye pacientes con NDMM candidatos a trasplante y que compara el régimen D-VRd frente a VRd. El objetivo principal del estudio es la SLP, evaluada de forma jerárquica junto con otras variables como la EMR, la respuesta completa o mejor y la SG. En este caso, sin embargo, el estudio presenta una limitación metodológica importante: se realiza una única aleatorización al inicio del tratamiento, por lo que no es posible determinar el impacto relativo del uso de daratumumab durante la inducción, consolidación o mantenimiento por separado, ya que el tratamiento se administra de forma continua a lo largo de todas estas fases. Esto contrasta con los diseños de GMMG-HD7 y CASSIOPEIA, que sí permitían una evaluación secuencial o diferenciada de cada fase terapéutica (12).

En conjunto, los tres estudios han aportado evidencia sólida sobre el beneficio de añadir un anti-CD38 a los esquemas estándar de inducción. Sin embargo, presentan diferencias relevantes en cuanto al diseño del estudio, número de aleatorizaciones, momento de evaluación de la EMR y régimen de mantenimiento, lo cual dificulta una comparación directa entre ellos.

Respecto a la EMR negativa, variable principal evaluada en el estudio GMMG-HD7:

En el estudio GMMG-HD7, la EMR se evaluó tras la inducción (3 ciclos de 42 días), con una tasa de EMR negativa del 50,5 % para Isa-VRd frente al 35,6 % con VRd. En CASSIOPEIA, la evaluación también se realizó tras la inducción (4 ciclos de VTd), observándose tasas del 34,6 % en el grupo D-VTd y del 23,1 % en el brazo VTd. En ambos estudios, la evaluación de EMR negativa se realizó antes del trasplante, tras finalizar la fase de inducción.

En cambio, en el estudio PERSEUS, aunque se empleó también NGF con igual sensibilidad, la EMR se evaluó tras la consolidación post-trasplante, obteniéndose una tasa del 57,5 % para D-VRd y del 32,5 % para VRd. Por tanto, aunque los tres ensayos utilizaron una metodología común en cuanto a técnica y sensibilidad, el momento de la evaluación en PERSEUS limita su comparabilidad directa con los estudios GMMG-HD7 y CASSIOPEIA, en los que la EMR se evaluó exclusivamente tras la fase de inducción, lo que introduce un sesgo temporal que puede sobreestimar la profundidad de respuesta respecto a los otros estudios. Las diferencias metodológicas y de momento de evaluación deben considerarse al interpretar la magnitud del efecto, dado que por el momento no existen estudios de comparaciones directas entre estos regímenes cuádruples (Isa-VRd, Dara-VRd o Dara-VTd).

En este contexto, se han publicado recientemente dos metaanálisis que refuerzan la evidencia a favor del uso de regímenes de inducción basados en cuádruples con anti-CD38 frente a los esquemas tripletes tradicionales en pacientes con NDMM candidatos a trasplante. En general, muestran una mayor probabilidad de alcanzar respuesta completa y EMR negativa con los cuádruples, y sugieren una mejora en la SLP. No obstante, ninguno de los dos metaanálisis permite establecer cuál de los distintos esquemas cuádruples disponibles (como Isa-VRd, Dara-VRd o Dara-VTd) es superior, debido a la falta de comparaciones directas entre ellos, a la heterogeneidad de los estudios incluidos (en cuanto al momento de evaluación, diseño o poblaciones estudiadas) y al uso de diferentes anticuerpos monoclonales, sin estudios "head-to-head" entre daratumumab e isatuximab. Por tanto, la elección del esquema óptimo debe basarse en otros factores como el perfil de seguridad, la experiencia clínica o la disponibilidad del tratamiento (17,18).

El uso de la EMR negativa como variable principal en el estudio GMMG-HD7 representa un enfoque a discutir. La EMR es un marcador de respuesta profunda con valor pronóstico contrastado en mieloma múltiple; sin embargo, no está aun plenamente validada como variable subrogada de variables clínicas más consolidadas como la SLP o la SG. Aunque su elección como objetivo primario permite una evaluación más temprana del beneficio del tratamiento, su interpretación requiere cautela, especialmente en ausencia de resultados maduros de SLP o SG, por lo que debe complementarse con análisis de eficacia a largo plazo.

No se han publicado datos sobre el porcentaje de pacientes que finalmente accedieron al trasplante, la recolección de progenitores hematopoyéticos o las complicaciones asociadas al mismo, que ayudarían a evaluar el impacto del tratamiento de inducción con Isa-VRd. La finalización de la fase de intensificación sugiere que la mayoría de los pacientes incluidos accedieron al procedimiento, sin embargo, no se dispone de los datos específicos.

En el análisis de seguridad del estudio GMMG-HD7, centrado principalmente en la fase de inducción, los eventos adversos más frecuentes de grado ≥3 fueron la neutropenia (16,1 % con Isa-VRd frente a 4,0 % con VRd) y la disminución del recuento de linfocitos (11,2 % vs. 13,7 %, respectivamente). Además, las reacciones relacionadas con la infusión se observaron exclusivamente en el grupo Isa-VRd (12,4 %). Estas cifras corresponden a los eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAEs), es decir, aquellos registrados clínicamente por los investigadores. Por otro lado, los datos derivados de las alteraciones analíticas muestran frecuencias algo distintas, con una neutropenia de cualquier grado en el 30,9 % (Isa-VRd) y 22,9 % (VRd), lo que puede explicarse por las diferencias en la metodología de recogida (valores de laboratorio vs. eventos clínicos). En todo caso, ambos enfoques reflejan un mayor impacto hematológico del tratamiento con Isa-VRd, especialmente en lo relativo a la neutropenia. En conjunto, el perfil de seguridad fue considerado manejable y consistente con la experiencia previa con estos agentes.

Conclusión

Isatuximab en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (Isa-VRd) está autorizado en la Unión Europea para el tratamiento de inducción en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son candidatos a trasplante.

Esta indicación se basa en los resultados del estudio fase III GMMG-HD7, en el que la adición de isatuximab a VRd como tratamiento de inducción mostró una mejora estadísticamente significativa en la tasa de EMR negativa tras tres ciclos, con una diferencia absoluta de 14,9 % frente al triplete estándar (Isa-VRd: 50,5 % vs VRd: 35,6 %). Sin embargo, aunque la elección de EMR como objetivo primario permite una evaluación más temprana del beneficio del tratamiento, su interpretación requiere cautela, especialmente en ausencia de resultados maduros de SLP o SG, por lo que debería complementarse con análisis de eficacia a largo plazo.

En cuanto a seguridad, el perfil de toxicidad de Isa-VRd fue manejable y consistente con los efectos conocidos del anticuerpo anti-CD38, destacando un aumento en la incidencia de neutropenia grado ≥3 y reacciones infusionales, sin incremento en la tasa de discontinuación por eventos adversos o mortalidad asociada al tratamiento durante la inducción.

Aunque no existen comparaciones directas entre todos los esquemas disponibles en esta indicación, los resultados del estudio GMMG-HD7 se enmarcan dentro de la tendencia observada en otros ensayos con anticuerpos anti-CD38 como CASSIOPEIA y PERSEUS, en los que la adición de daratumumab también ha demostrado un beneficio clínico frente a tripletes. Un metaanálisis reciente respalda el uso de terapias cuádruples en la inducción, si bien existen limitaciones metodológicas que dificultan establecer una superioridad clara entre las distintas combinaciones disponibles.

Teniendo en cuenta la robustez del estudio, la consistencia de los resultados con la evidencia existente y su adecuación a la práctica clínica actual, isatuximab en combinación con VRd puede considerarse una opción terapéutica válida, junto con el resto de los regímenes de terapias cuádruples basados en anticuerpos anti-CD38 (Dara-VRd, Dara-VTd), para el tratamiento en inducción de pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico candidatos a trasplante, en el contexto de la indicación autorizada.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Blanca Vicente González. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

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, los laboratorios titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL) y la Comunidad Española de Pacientes con Mieloma Múltiple (CEMMp) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales entre los comparadores relevantes.

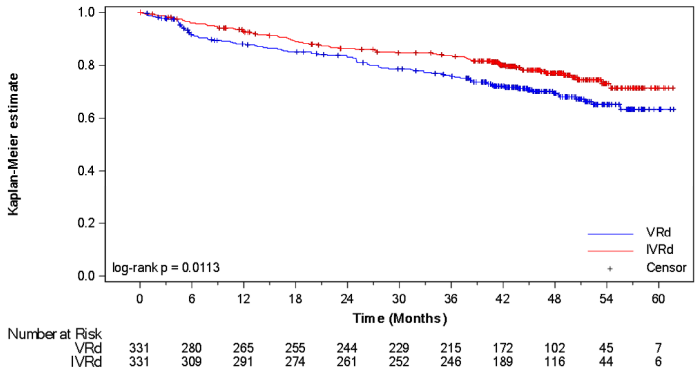
Nombre	Isa-VRd(14)	D-VRd	D-VTd	VTd	VRd
Presentación	Isatuximab 100 mg/mL y 20mg/mL solución para perfusión. Bortezomib 3,5 mg polvo para solución inyectable. Lenalidomida 5–25 mg cápsulas duras. Dexametasona 1–40 mg comprimidos.	Daratumumab (Darzalex®) 1.800 mg solución inyectable 15 mL Bortezomib 3,5 mg polvo para solución inyectable (diferentes presentaciones) Lenalidomida 5 – 25 mg cápsulas duras Dexametasona 1 - 40 mg comprimidos (diferentes presentaciones)	Daratumumab (Darzalex®) 1.800 mg solución inyectable 15 mL Bortezomib 3,5 mg polvo para solución inyectable (diferentes presentaciones) Talidomida 50 mg cápsulas duras Dexametasona 1 - 40 mg comprimidos (diferentes presentaciones)	Bortezomib 3,5 mg polvo para solución inyectable (diferentes presentaciones) Talidomida 50 mg cápsulas duras Dexametasona 1 - 40 mg comprimidos (diferentes presentaciones)	Bortezomib 3,5 mg polvo para solución inyectable (diferentes presentaciones) Lenalidomida 5 – 25 mg cápsulas duras Dexametasona 1 - 40 mg comprimidos (diferentes presentaciones)
Posología en fase de inducción.	Inducción (3 ciclos de 42 días): Isatuximab 10 mg/kg iv días 1, 8, 15, 22, 29 (ciclo 1) y días 1,15 y 29 (ciclos posteriores). Bortezomib 1,3 mg/m² sc días 1,4,8,11,22,25,29,32. Lenalidomida 25 mg días 1-14 y 22-35. Dexametasona 20 mg días 1,2,4,5,8,9,11,12,15,22,23,25,26,29,30,32,33	Inducción y consolidación (4 ciclos de 28 días en inducción y 2 ciclos de 28 días en consolidación): Daratumumab 1.800 mg sc semanal (semanas 1-8) y quincenal (semanas 9-24) Bortezomib 1,3 mg/m2 sc días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo Lenalidomida 25 mg oral los días 1 a 21 de cada ciclo Dexametasona 40 mg oral o iv días 1 a 4 y 9 a 12 de cada ciclo	Inducción y consolidación (4 ciclos de 28 días en inducción y 2 ciclos de 28 días en consolidación): Daratumumab 1.800 mg sc semanal (semanas 1-8) y quincenal (semanas 9-24) Bortezomib 1,3 mg/m2 sc días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo Talidomida 100 mg oral al día en cada ciclo 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.	Inducción y consolidación (5 ciclos de 28 dias): Bortezomib 1,3 mg/m2 sc días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo Talidomida 100 mg oral al día en cada ciclo Dexametasona 40 mg oral o iv los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	Inducción y consolidación (5 ciclos de 28 dias)): Bortezomib 1,3 mg/m2 sc días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo Lenalidomida 25 mg oral los días 1 a 14 de cada ciclo Dexametasona 40 mg oral o iv días 1, 8 y 15 de cada ciclo
Indicación aprobada en FT o no	SI	SI	SI	SI	NO
Efectos adversos	**Muy frecuentes:** Neutropenia, linfopenia. **Frecuentes:** Neutropenia febril, anemia, trombocitopenia, diarrea, neumonía, astenia	**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	La administración en fase de inducción requiere hospital de día. Isatuximab se encuentra disponible únicamente en formulación intravenosa, y se administra mediante perfusión.	La administración en fase de inducción requiere hospital de día. Daratumumab permite la administración intravenosa como perfusión o subcutánea como solución inyectable.	La administración en fase de inducción requiere hospital de día	La administración en fase de inducción requiere hospital de día	La administración en fase de inducción requiere hospital de día

Tabla 2. Resultados del estudio principal.

(Referencia: Programa MADRE 4.0 2013)				
Variable evaluada en el estudio	**Isa-VRd (N=331)**	**VRd (N=331)**	**Medida de riesgo (IC 95%)**	**p**
Tasa global EMR negativa	50,5%	35,6%	OR=1,84 (1,35-2,51)	<0,0001
Tasa global de RC o mejor	87,9%	85,8%	OR=1,18 (0,78-1,78)	>0,05
Mediana SLP (SLP con mantenimiento estándar,R en monoterapia, grupo IIA)	NA*	NA*	HR 0,622 (0,424-0,912)	0,006
Tasa SLP 12 meses Breve descripción variable	95,7%	91,6%	-	>0,05
Tasa SLP 24 meses	90,8%	85,1%	NNT 18(9-108)	<0,05
Tasa SLP 36 meses	84,8%	73,2%	NNT 9 (6-24)	<0,05
Mediana SG (SG con mantenimiento estándar,R en monoterapia, grupo IIA)	NA*	NA*	HR=1,036 (0,62-1,74)	>0,05

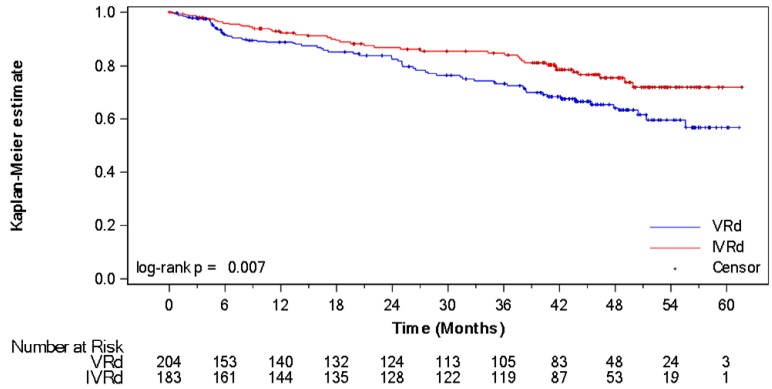
EMR: Enfermedad molecular residual, NA: No alcanzada, NNT: Número necesario para tratar, RC: Respuesta completa, SG: Supervivencia global, SLP: Supervivencia libre de progresión. Los análisis de SLP y SG con mantenimiento estándar (R en monoterapia, en el grupo IIA de la fase II del estudio, se hicieron con una N=165 en el grupo Isa-VRd y N =153 en el grupo VRd.

Figura 1. Estimación Kaplan-Meier de la SLP independientemente de la estrategia de tratamiento en mantenimiento posterior.



Fecha de corte: 31 de enero de 2024
Mediana de seguimiento: 49,31 meses
SLP: Supervivencia libre de progresión
IRT: Tecnología de Respuesta Interactiva
Valor p del test de Log-Rank: Estratificado según el factor de aleatorización definido por IRT: estadio del Sistema Internacional de Estadificación Revisado (R-ISS) (I/II frente a III frente a no clasificado)
Nivel de significación unilateral: 0,014
Los eventos que ocurren más de 7 meses después de la última evaluación válida de la enfermedad se consideran censurados

Figura 2. Estimación Kaplan-Meier de la SLP con mantenimiento estándar, grupo IIA (R en monoterapia, tras la Parte I del estudio).



Fecha de corte: 31 de enero de 2024
Mediana de seguimiento: 49,31 meses
SLP: Supervivencia libre de progresión
IRT: Tecnología de Respuesta Interactiva
IPW: Ponderación por probabilidad inversa
Valor p del Log-Rank ponderado: Estratificado según el factor de aleatorización definido por IRT: estadio del Sistema Internacional de Estadificación Revisado (R-ISS) (I/II frente a III frente a no clasificado).
En este análisis IPW, el peso es igual a 2 para los pacientes aleatorizados a recibir el tratamiento IIA durante el periodo de mantenimiento; el peso es igual a 1 para los pacientes que no tuvieron una segunda aleatorización o que presentaron un evento antes de la segunda aleatorización (independientemente del brazo de mantenimiento); y el peso es igual a 0 para los pacientes aleatorizados a recibir el tratamiento IIB durante el periodo de mantenimiento.
Los eventos que ocurren más de 7 meses después de la última evaluación válida de la enfermedad se consideran censurados

Tabla 3. Efectos adversos grado ≥3, con una frecuencia igual o superior al 5% en alguno de los dos brazos del estudio (Isa-VRd o VRd),

Evento Adverso	Isa-VRd (N=331)	VRd (N=331)
Neutropenia	53 (16,1%)	13 (4,0%)
Disminución de recuento de linfocitos	37 (11,2)%	45 (13,7%)
Reacción infusional	41 (12,4%)	0 (0%)
Linfopenia	11 (3,3%)	20(6,1%)
Infecciones	25 (7,6%)%	31 (9,6%)
Trastornos gastrointestinales	13%(3,8%)	14(4,1%)
Trastornos del sistema nervioso	10 (3,0%)	18(5,5%)
EA en el lugar de adminsitración	14(4,2%)	6 (1,7%)

Referencias

1. Kyle RA, Rajkumar S V. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. Leukemia. 2008;23(1):3. doi:10.1038/LEU.2008.291
2. 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. 2014;15(12):e538–48. doi:10.1016/S1470-2045(14)70442-5
3. SEER. Myeloma — Cancer Stat Facts [Internet]. Disponible en: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html
4. ECIS. Data explorer | ECIS [Internet]. Disponible en: https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php
5. Huang J, Chan SC, Lok V, Zhang L, Lucero-Prisno DE, Xu W, et al. The epidemiological landscape of multiple myeloma: a global cancer registry estimate. Lancet Haematol. 2022;9(9):e670–7. doi:10.1016/S2352-3026(22)00165-X
6. SEHH, AECC, CEMMP. Calidad de vida y necesidades en personas con diagnóstico de mieloma múltiple: informe conjunto. 2025.
7. Grupo Español de Mieloma. Guía de Mieloma Múltiple [Internet]. Disponible en: http://www.luzan5.es
8. Al Hamed R, Bazarbachi AH, Malard F, Harousseau JL, Mohty M. Current status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. Blood Cancer J. 2019;9(4). doi:10.1038/S41408-019-0205-9
9. AEMPS. Ficha técnica Velcade 3,5 mg [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/04274001/FT_04274001.html
10. Rosiñol L, Oriol A, Rios R, Sureda A, Blanchard MJ, Hernández MT, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone prior to transplant in multiple myeloma. Blood. 2019;134(16):1337. doi:10.1182/BLOOD.2019000241
11. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Daratumumab with VTd in newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA). Lancet. 2019;394(10192):29–38. doi:10.1016/S0140-6736(19)31240-1
12. 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. 2024;390(4):301–13. doi:10.1056/NEJMOA2312054
13. Mai EK, Bertsch U, Pozek E, Fenk R, Besemer B, Hanoun C, et al. Isatuximab-VRd for newly diagnosed multiple myeloma: GMMG-HD7. J Clin Oncol. 2025;43(11):1279–88. doi:10.1200/JCO-24-02266
14. AEMPS. Ficha técnica Sarclisa 20 mg/ml [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201435001/FT_1201435001.html
15. EMA. Sarclisa | European Medicines Agency [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sarclisa
16. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group criteria. Lancet Oncol. 2014;15(12):e538–48. doi:10.1016/S1470-2045(14)70442-5
17. Souto Filho JTD, Cantadori LO, Crusoe E de Q, Hungria V, Maiolino A. Quadruplet vs triplet regimens in newly diagnosed myeloma: meta-analysis. Blood Cancer J. 2025;15(1). doi:10.1038/S41408-025-01253-5
18. Paul B, Anwer F, Raza S, Mammadzadeh A, Khasawneh B, Shatnawi S, et al. Meta-analysis of triplet vs. quadruplet induction in myeloma. Cancers (Basel). 2024;16(17). doi:10.3390/CANCERS16172938