

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
 IPT-412/V1/09122025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de daratumumab (Darzalex®) en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple quiescente con alto riesgo de desarrollar mieloma múltiple

Fecha de publicación: 09 de diciembre de 2025

Índice

Introducción.....	1
Daratumumab (Darzalex®).....	3
Farmacología (9).....	3
Eficacia.....	4
Diseño del estudio pivotal (11,12).....	4
Resultados del estudio pivotal (11,12).....	8
Seguridad.....	10
Estudio pivotal SM3001 (AQUILA) (11,12).....	10
Discusión.....	15
Conclusión.....	19
Grupo de expertos.....	21
Anexo.....	22
Referencias.....	31

Introducción

El mieloma múltiple quiescente (MMQ) es una entidad asintomática que forma parte del espectro de los trastornos proliferativos de células plasmáticas clonales (1). Al tratarse de una condición que cursa sin manifestaciones clínicas, los datos disponibles sobre su prevalencia e incidencia en España y en Europa son limitados. La principal evidencia epidemiológica procede de un estudio poblacional realizado en Islandia, en el que se observó que el MMQ presentaba una prevalencia del 0,53% dentro de una cohorte de 75.422 participantes, siendo esta frecuencia algo mayor en varones que en mujeres (0,67% frente a 0,39%) (2).

El MMQ como se ha mencionado previamente cursa de forma asintomática. Por lo tanto, para el diagnóstico de esta entidad el paciente precisa cumplir con los criterios de la *International Myeloma Working Group* (IMWG por sus siglas en inglés) del año 2014 y son (3):



1. Presencia de un componente monoclonal (CM) en suero IgG o IgA de al menos 3g/dL o proteinuria de Bence Jones (BJ) de al menos 500 mg/orina de 24 horas y/o infiltración en MO por células plasmáticas (CPs) entre un 10% y 60%.
2. No presentar ningún evento que defina el diagnóstico de Mieloma Múltiple (MM) ni Amiloidosis.

El MMQ puede progresar a un MM franco, el cual ya es una neoplasia con peor pronóstico que presenta una tasa de supervivencia global (SG) a los 5 años del diagnóstico del 61,1% y con solo un 10-15% de los pacientes alcanzando una expectativa de vida similar a la de la población general (1). El riesgo de progresión de un MMQ a un MM es del 10% anualmente durante los primeros 5 años del diagnóstico, reduciéndose al 3% anual tras estos 5 años y finalmente disminuye a un 1% anual a partir de los 10 años de diagnóstico (4). Sin embargo, la IMWG propuso un modelo que permite estratificar el riesgo de progresión a 2 años vista de los pacientes con MMQ (5). Este modelo se conoce como la regla 2/20/20 o criterios de Mayo 2018, el cual de una manera simple permite estratificar a los pacientes en función de 3 factores de riesgo (5):

1. Presentar un componente monoclonal en suero superior a 2g/dl.
2. Presentar una infiltración en médula ósea superior al 20% por células plasmáticas.
3. Presentar una ratio de cadenas libres en suero involucradas vs no involucradas superior a 20.

En función de la presencia o no de dichos factores de riesgo, los pacientes se clasifican en 3 categorías (5):

1. Bajo riesgo: Cuando no presentan ninguno de los 3 factores de riesgo. El riesgo de progresión a 2 años es del 6%.
2. Riesgo intermedio: Cuando presentan 1 de los 3 factores de riesgo. El riesgo de progresión a 2 años es del 18%.
3. Alto riesgo: Cuando presenta 2 o todos los factores de riesgo. El riesgo de progresión a 2 años es del 44%.

Adicionalmente, la IMWG también clasifica a los pacientes en 4 categorías en función de las de alteraciones genéticas (t(4;14), t(14;16), +1q y del13q):

1. Bajo riesgo: Cuando no presentan ninguna de las 4 alteraciones genéticas. El riesgo de progresión a 2 años es del 6%.
2. Riesgo intermedio-bajo: Cuando presentan 1 de las 4 alteraciones genéticas. El riesgo de progresión a 2 años es del 23%.
3. Riesgo intermedio: Cuando presentan 2 de las 4 alteraciones genéticas. El riesgo de progresión a 2 años es del 46%.
4. Riesgo alto: Cuando presentan 3 de las 4 alteraciones genéticas. El riesgo de progresión a 2 años es del 63%.

Tradicionalmente la principal estrategia de tratamiento era la vigilancia activa de los pacientes (1,6,7). Por dicho motivo, la mayoría de las guías de práctica clínica de nuestro entorno no recomiendan iniciar tratamiento, sobre todo para los pacientes con riesgo bajo o intermedio de progresión (1,6,7). Hasta la fecha, no existía ningún medicamento aprobado para el tratamiento del MMQ por lo que estas guías clínicas recomendaban que los pacientes con alto riesgo de progresión fueran incluidos en ensayos clínicos (1,6). En caso de iniciar un tratamiento su objetivo suele ser el de retrasar la progresión a MM (1,7). Entre estas estrategias terapéuticas, las guías mencionan que el uso de lenalidomida en condiciones diferentes a las autorizadas, (con o sin dexametasona) puede prolongar el tiempo hasta progresión del MM, pero no realizan una clara recomendación a favor (1,6,7). La última guía de la asociación europea de hematología (EHA por sus siglas en inglés), de reciente publicación, mencionan por primera vez el uso de daratumumab en monoterapia durante un tiempo de 3 años para prolongar la supervivencia libre de progresión (SLP) a MM (1). Las guías NCCN con una actualización también más reciente, además de mencionar la inclusión a un ensayo clínico o la observación estrecha

del paciente, también mencionan la posibilidad de uso de daratumumab en monoterapia, así como el uso de lenalidomida (8).

Finalmente, se contempla también en la guía de la EHA la existencia de tratamientos con intención curativa, basándose en el uso de regímenes de múltiples fármacos como carfilzomib, lenalidomida, dexametasona, melfalan o daratumumab junto con un posterior trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos y un posterior tratamiento de consolidación con más agentes antineoplásicos (1). A pesar de la evidencia que existe, estas combinaciones de tratamiento no se encuentran autorizadas para el tratamiento del MMQ y aunque se mencionen, tampoco tienen una recomendación en las guías de práctica clínica de nuestro entorno (1,6,7) por lo que su uso en España no está establecido.

En este contexto, daratumumab (medicamento evaluado en este informe de posicionamiento terapéutico) ha sido aprobado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con MMQ con alto riesgo de desarrollar mieloma múltiple. Se trata del primer medicamento aprobado en Europa para el tratamiento del MMQ.

Daratumumab (Darzalex®)

Daratumumab (Darzalex®) ha sido aprobado en monoterapia para el para el tratamiento de pacientes adultos con MMQ con alto riesgo de desarrollar mieloma múltiple. Se trata de una nueva indicación de tratamiento para un medicamento que ya se encontraba autorizado tanto para el MM de nuevo diagnóstico como en progresión, así como para la amiloidosis de cadena ligera (AL) (9).

Daratumumab fue designado como medicamento huérfano en julio de 2013 y dicha designación fue ratificada en junio de 2025 tras la autorización para el tratamiento del MMQ (10).

La formulación de daratumumab indicada para el MMQ se presenta en forma de solución inyectable, en viales de 15 ml que contienen 1800mg de daratumumab (120 mg de daratumumab por mililitro) (9).

La dosis recomendada de daratumumab de manera subcutánea (sc) es de 1800 mg administrado durante aproximadamente 3-5 minutos conforme a la pauta posológica indicada a continuación:

Tabla 1. Pauta posológica de daratumumab en monoterapia para el MMQ quiescente (ciclo de tratamiento de 4 semanas). ^a La primera dosis de la pauta posológica cada 2 semanas se administra en la semana 9. ^b La primera dosis de la pauta posológica cada 4 semanas se administra en la semana 25.

Semanas	Pauta
Semanas 1 a 8	Semanalmente (8 dosis en total)
Semanas 9 a 24 ^a	Cada dos semanas (8 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta la progresión de la enfermedad o un máximo de 3 años ^b	Cada cuatro semanas

No se recomienda reducir la dosis de daratumumab. En caso de toxicidad hematológica, puede ser necesario retrasar las siguientes dosis para permitir la recuperación de los recuentos de células sanguíneas (9).

Farmacología (9)

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1κ1 que se une a la proteína CD38 la cual se expresa en la superficie de las células plasmáticas clonales en procesos hematológicos como el mieloma múltiple y la AL. La proteína



CD38 ha demostrado tener múltiples funciones como la adhesión mediada por receptores, la transducción de señales y la actividad enzimática. Daratumumab inhibe el crecimiento *in vivo* de estas células tumorales que expresan CD38. Los estudios *in vitro* han demostrado que esta lisis se produce por citotoxicidad dependiente del complemento, citotoxicidad mediada por anticuerpos y fagocitosis celular dependiente de anticuerpos.

La solución inyectable de daratumumab contiene hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20), la cual actúa de forma local y de manera transitoria degradando el ácido hialurónico de la matriz extracelular subcutánea para permitir una mejor absorción de daratumumab.

Eficacia

Los datos de eficacia de daratumumab para su uso en pacientes con MMQ con alto riesgo de desarrollar MM provienen del ensayo clínico pivotal fase III SMM3001 (AQUILA) (11,12).

Diseño del estudio pivotal (11,12)

El ensayo clínico AQUILA fue un ensayo fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico que evaluó el uso de daratumumab sc en comparación con la vigilancia activa en pacientes con MMQ de alto riesgo. El objetivo primario del estudio fue evaluar si el uso de daratumumab sc prolongaba la SLP en comparación con la vigilancia activa, evaluar si existía un beneficio clínico adicional en los pacientes tratados con daratumumab sc con MMQ de alto riesgo (tasa de respuesta objetiva [TRO], SG, duración de la respuesta...), evaluar el perfil de seguridad en el contexto clínico de los pacientes incluidos en el ensayo, evaluar las características clínicas del MM sintomático que hubieran desarrollado los pacientes tras progresar desde un MMQ, evaluar las características farmacocinéticas e inmunogénicas de daratumumab sc en pacientes con MMQ de alto riesgo, evaluar la inmunogenicidad de la rHuPH20 y evaluar el efecto del tratamiento de daratumumab en los resultados informados por el paciente (PROs por sus siglas en inglés).

El ensayo clínico pivotal AQUILA se inició el 6 de noviembre de 2017 (fecha de inclusión del primer paciente) y finalizó el 1 de mayo de 2024 (fecha donde se realizó la última observación para el análisis primario del estudio)

Participantes en el estudio:

Los **criterios de inclusión** más destacados con relación al ensayo fueron:

- Pacientes mayores de 18 años o con la edad legal para consentir.
- Diagnóstico de MMQ desde hace menos de 5 años en conformidad con los criterios de la IMWG.
- Presentar más de un 10% de células plasmáticas en médula ósea y uno de los siguientes factores:
 - Componente monoclonal sérico ≥ 30 g/L.
 - MMQ tipo IgA.
 - Inmunoparesia con reducción de 2 isotipos de inmunoglobulinas no involucradas (solo debían considerarse IgA, IgM e IgG para la determinación de inmunoparesia; IgD e IgE fueron consideradas).
 - Ratio de cadenas libres en suero involucradas vs no involucradas superior a 8 y menor a 100.
 - Presencia de >50% hasta <60% de células plasmáticas en médula ósea con enfermedad medible.
- ECOG Performance Status entre 0 y 1.
- Presentar los siguientes valores analíticos en la fase de cribaje del ensayo:
 - Recuento de neutrófilos $> 1,0 \times 10^9/L$.

- Recuento de plaquetas $>50 \times 10^9/L$ (no se permitía la transfusión de plaquetas en las dos semanas previas al cribaje para alcanzar dicho nivel de plaquetas).
- AST $\leq 2,5$ veces el límite superior de la normalidad (LSN).
- ALT $\leq 2,5$ LSN.
- Bilirrubina total $\leq 2,0$ LSN, a excepción de aquellos pacientes con hiperbilirrubinemia congénita como el síndrome de Gilbert, en donde se solicitaba una bilirrubina directa $\leq 2,0$ LSN.
- Las mujeres en edad fértil debían presentar una prueba de embarazo negativo en sangre u orina.

Los criterios de exclusión fueron:

- Diagnóstico de MM que requiriese tratamiento.
- Presencia de AL primaria sistémica.
- Exposición previa a cualquiera de los siguientes:
 - Uso previo de daratumumab o cualquier otra terapia antiCD38.
 - Uso previo de cualquier terapia aprobada o en investigación para el MM o el MMQ.
 - Exposición a cualquier medicamento en investigación (incluyendo vacunas) o producto sanitario en investigación para cualquier indicación en las últimas 4 semanas o que se encontrara dentro de las 5 semividas plasmáticas (la que resultara más prolongada) antes del día 1 del ciclo 1.
 - Uso actual de corticoterapia con dosis superiores a 10mg de prednisona diaria o equivalente; o uso acumulado de prednisona >280 mg o equivalente durante más de 4 semanas en el año previo a la aleatorización.
 - Estar siendo tratado con otro anticuerpo monoclonal o medicamento inmunomodulador o cualquier otro tratamiento que pueda interferir en los resultados del estudio.
- Haber recibido tratamiento para una neoplasia maligna diferente al MMQ (tanto quimioterapia como radioterapia o cirugía) en los últimos 3 años previos a la aleatorización (con la excepción del carcinoma escamoso o basal de piel, carcinoma in situ de cérvix o mama y/o otra lesión no invasiva).
- Cumplir cualquiera de los dos siguientes criterios:
 - Presencia o sospecha de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con un valor de FEV1 por debajo del 50% de lo previsto.
 - Asma moderado o grave persistente en los últimos dos años o presencia de asma no controlado de cualquier gravedad (los pacientes con asma intermitente o leve y controlado podían ser incluidos).
- Alergias conocidas o hipersensibilidad o intolerancia a los corticoides, anticuerpos monoclonales, hialuronidasa, otras proteínas humanas, a los excipientes, o hipersensibilidad conocida a los productos derivados de mamíferos (incluida la alergia a los productos lácteos).
- Haber sido vacunado en las últimas 4 semanas con vacunas vivas atenuadas.
- Cirugía mayor (que requiera anestesia general o la presencia de otros factores que determinen que la cirugía se considere mayor) dentro de las 2 semanas previas a la aleatorización, o que no se hayan recuperado completamente de la cirugía, o que tengan una cirugía planificada durante el tiempo en que se espera que el sujeto participe en el estudio o dentro de las 2 semanas posteriores a la última dosis de daratumumab.



La aleatorización de los pacientes se realizó con una ratio 1:1, usando bloques permutados y con una estratificación basada en el número de factores de riesgo a progresión a MM utilizados en el ensayo clínico (≥ 3 factores de riesgo o <3 factores de riesgo). Estos factores considerados de alto riesgo de progresión a MM en el ensayo fueron:

- Componente monoclonal sérico ≥ 30 g/L.
- MMQ tipo IgA.
- Inmunoparesia con reducción de 2 isotipos de inmunoglobulinas no involucradas (solo debían considerarse IgA, IgM e IgG para la determinación de inmunoparesia; IgD e IgE fueron consideradas).
- Ratio de cadenas libres en suero involucradas vs no involucradas superior a 8 y menor a 100.
- Presencia de $>50\%$ hasta $<60\%$ de células plasmáticas en médula ósea con enfermedad medible.

Cabe destacar que estos factores, reflejan la evidencia disponible en el momento de su diseño, pero difieren de los utilizados actualmente por la IMWG, que emplea la denominada regla 2/20/20 mencionados en la introducción de este informe.

Tratamientos:

En los pacientes aleatorizados a la vigilancia activa no se les administró ningún tipo de tratamiento dirigido al MMQ.

Los pacientes aleatorizados al grupo de daratumumab, se les administró daratumumab sc en dosis de 1800mg junto con rHuPH20 2000U/ml. Daratumumab sc se administró semanalmente los primeros dos ciclos, posteriormente cada 2 semanas entre el ciclo 3 y 6, y finalmente cada 4 semanas hasta que ocurriera cualquiera de los siguientes hechos:

- Alcanzar el ciclo 39 de tratamiento
- Haber realizado 36 meses de tratamiento
- Presentar progresión de la enfermedad a MM
- Toxicidad inaceptable

No fue prevista una reducción de dosis de daratumumab en caso de toxicidad, pero sí el retraso de la siguiente dosis. En caso de que fuera necesario retrasar un ciclo durante más de 28 días debido a un evento adverso relacionado con el tratamiento o por desarrollar una neoplasia maligna que no pudiera ser tratada con cirugía exclusivamente, daratumumab debía ser suspendido de forma indefinida.

Con el objetivo de evitar la presencia de reacciones relacionadas con la infusión, todos los pacientes del brazo de daratumumab recibían premedicación con paracetamol, un antihistamínico y corticoterapia. Además, los dos días posteriores a la administración de daratumumab, los pacientes también recibieron corticoides de vida media intermedia-larga.

Variables:

Variable primaria de eficacia:

- **Supervivencia libre de progresión (SLP):** Definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización en el estudio hasta la progresión a MM en concordancia con los criterios diagnósticos de la IMWG o fallecimiento, cualquiera que ocurriera primero. Esta variable fue evaluada por un comité independiente.

Variables secundarias principales de eficacia:

- **TRO:** Definida como el porcentaje de pacientes con respuesta parcial (RP) o mejor en conformidad con los criterios de respuesta de la IMWG.

- **Porcentaje de respuestas completas (RC):** Definida como el porcentaje de pacientes con RC o mejor en conformidad con los criterios de respuesta de la IMWG.
- **Tiempo hasta la primera línea de tratamiento para el MM:** Definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la fecha que se inicia un tratamiento dirigido en frente al MM.
- **SLP-2:** Definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la fecha de progresión de la enfermedad tras haber recibido una primera línea de tratamiento contra el MM o muerte, lo que ocurriese primero.
- **SG:** Definida como el tiempo transcurrido desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de fallecimiento.
- **Incidencia de MM con factores de mal pronóstico:** Porcentaje de pacientes con presencia de factores de mal pronóstico del MM, incluyéndose el estadio III del sistema internacional de estadiaje (basado en los niveles de albúmina y β 2-microglobulina) así como la presencia de características citogenéticas.

Métodos estadísticos:

Variable primaria:

La SLP fue analizada utilizando el conjunto de análisis por intención de tratar mediante el método de Kaplan-Meier y se comparó entre los dos grupos con la prueba de rango logarítmico estratificada (stratified log-rank test). El efecto del tratamiento (Hazard-ratio [HR]) y su IC bilateral del 95% se estimó mediante un modelo de regresión de Cox estratificado por el número de factores de riesgo asociados a la progresión a MM (<3 vs \geq 3) que se utilizaron en el ensayo clínico AQUILA.

Además, se realizaron análisis adicionales de sensibilidad considerando los eventos intercurrentes como los fallecimientos por COVID-19.

Variables secundarias:

Las variables de tiempo a evento (SLP-2, SG y tiempo hasta el inicio de la primera línea de tratamiento para mieloma múltiple) se analizaron igualmente con el conjunto de análisis por intención de tratar mediante el método de Kaplan-Meier, con estimación de medianas e intervalos de confianza del 95%. Los grupos fueron comparados mediante la prueba log-rank test estratificada, y se estimó la HR utilizando el modelo de regresión de Cox estratificado (<3 vs \geq 3 factores de riesgo a progresión a MM). Los pacientes sin evaluaciones post-basal, con retirada de consentimiento, inicio de otra terapia antes del evento, pérdida de seguimiento o que estuvieran vivos en la fecha de corte de datos fueron censurados en la última fecha disponible. La duración de la respuesta se analizó de forma descriptiva.

Se planificó un análisis intermedio por futilidad, cuando se hubiera alcanzado aproximadamente el 60% de los eventos de SLP, mediante la función de gasto de potencia de Kim-Demets ($p=4.0$), con un gasto de beta de 0,0194.

Además, se previó un control de la multiplicidad de los análisis estadísticos realizados. La hipótesis primaria se probó con un nivel de significación bilateral del 0,05, y las variables secundarias (ORR, PFS2 y SG) se evaluaron de forma jerárquica con un control estricto del error tipo I. La TRO únicamente se testó en el análisis primario, mientras que para la SLP-2 y la SG el gasto de alfa en el momento del análisis primario y del análisis final se determinó mediante una función lineal de gasto de alfa basada en el número de acontecimientos observados en ese momento. Es decir, el valor alfa acumulado a gastar correspondió al alfa total (0,05) multiplicado por la proporción de acontecimientos observados respecto al número total esperado de acontecimientos.

Las enmiendas y desviaciones al protocolo fueron evaluadas por parte de la agencia europea del medicamento y se concluyó que su efecto en la integridad y resultado del ensayo no fue significativo.

Resultados del estudio pivotal (11,12)

Características basales:

Un total de 390 sujetos fueron incluidos en el ensayo AQUILA, 196 en el grupo de vigilancia activa y 194 en el grupo de daratumumab. La media de edad fue parecida entre los dos grupos (vigilancia: 63,0 ($\pm 10,76$) vs daratumumab: 61,9 ($\pm 11,17$), así como la distribución del sexo (mujeres en grupo vigilancia 52,6% vs mujeres en grupo daratumumab 51,0%). La mayoría de los pacientes fueron de raza blanca (vigilancia: 82,7% vs daratumumab: 83,0%). La mayoría de los pacientes presentaban una puntuación en la escala ECOG de 0, aunque los pacientes con vigilancia activa presentaban un ligero porcentaje superior de ECOG 1 (18,4% vs 14,9%). El subtipo de MMQ más frecuente fue el tipo IgG (67,9%). El grupo de daratumumab presentó un porcentaje de pacientes con subtipo IgA algo mayor (21,4% para vigilancia activa vs 28,4% para daratumumab). El resto de los factores de alto riesgo previstos en el ensayo para el MMQ estuvieron balanceados entre los dos grupos, así como el porcentaje de pacientes con alteración de la función renal y hepática. A nivel post-hoc se realizó análisis del porcentaje de pacientes que cumplía los criterios de alto riesgo del MMQ en conformidad los criterios actuales de la IMWG (5,14) y se observó que, en el grupo de vigilancia activa, existió mayor porcentaje de pacientes que actualmente serían clasificados como de alto riesgo de progresión (43,9% versus 37,1%). Por el contrario, el grupo de daratumumab presentó un mayor porcentaje de pacientes de riesgo intermedio-bajo (54,1% versus 62,7%) (ver tabla A2 del anexo). En cambio, para los factores de riesgo de MMQ utilizados en el ensayo clínico AQUILA estuvieron más balanceados, salvo por observarse un ligero aumento de MM1 subtipo IgA en el grupo de daratumumab (porcentajes mencionados previamente) (ver tabla A3).

Un total de 80 pacientes en el grupo de vigilancia activa completaron dicha vigilancia durante su inclusión en el ensayo y 116 tuvieron una discontinuación de la vigilancia. Dentro de este grupo, los principales motivos para la discontinuación fueron: haber presentado progresión de la enfermedad (N=92), fallecimiento (4), decisión propia del paciente (22), decisión del médico (1), evento adverso (1) y otras causas no especificadas (6).

En el grupo de daratumumab, 127 pacientes completaron el tratamiento y 66 lo discontinuaron. Los principales motivos fueron: progresión de la enfermedad (N=42), presencia de un evento adverso (N=13), fallecimiento (N=1), decisión médica (N=3), decisión del paciente (N=5), y otras causas (N=2). Además, en este grupo un total de 90 pacientes (46,6%) necesitaron una modificación de la pauta de administración de daratumumab debido un evento adverso, de los cuales en 36 pacientes (18,7%) fue un evento adverso relacionado con daratumumab.

Resultados en la variable principal:

Tras una mediana de seguimiento de 65,2 meses (64,8 para el grupo de vigilancia activa y 65,9 para el grupo daratumumab) se observaron un total de 166 eventos en la SLP determinados por el comité independiente (99 para el grupo de vigilancia activa y 67 para el grupo daratumumab).

La mediana en SLP estimada para el grupo de vigilancia activa fue de 41,46 meses (26,41 – 53,32) y no fue alcanzada para el grupo de daratumumab (NE [66,69 – NE]), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (valor $p < 0,0001$ calculado mediante log-rank test estratificado). El valor de HR calculado con la regresión de Cox obtuvo también un valor estadísticamente significativo (HR=0,49 [IC95% 0,36 – 0,67]) (ver figura A1 en el anexo para las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier).

El porcentaje de pacientes libres de eventos a los 60 meses fue del 40,8% (IC95% 32,9 – 48,5) en el grupo de vigilancia activa y del 63,1% (IC95% 55,3 – 69,9) en el grupo de daratumumab.

En el análisis por subgrupos, los resultados se mantuvieron globalmente consistentes a favor del grupo de daratumumab frente a la vigilancia activa. Más concretamente, en la variable por la cual se estratificó a los pacientes (<3 o ≥ 3 factores de riesgo para progresión a MM utilizados en el ensayo clínico AQUILA), la magnitud del efecto en la HR se mantuvo estable a favor de daratumumab, con un valor de 0,49 (IC95% 0,34 – 0,70) en los pacientes <3 factores

de riesgo y un valor de 0,50 (IC95% 0,27 – 0,94) en el grupo ≥ 3 factores de riesgo. Finalmente, en el resto de las variables, las cuales no estaban preespecificadas, vale la pena destacar que se observó una intensidad del efecto algo mayor en los pacientes que bajo los criterios actuales de la IMWG serían clasificados como de alto riesgo (regla 2/20/20) con un valor de HR de 0,36 (IC95% 0,23 – 0,58) frente a los MMQ de riesgo intermedio (HR = 0,70 [IC95% 0,43 – 1,14]) y de bajo riesgo (HR 0,59 [IC95% 0,24 – 1,45]). También se observó una mayor tendencia favorable a los pacientes con ECOG 0 (HR = 0,44 [IC95% 0,31 – 0,63]) en comparación con los que presentaban un ECOG 1 (HR = 0,95 [IC95% 0,48 – 1,91]) (ver figura A2 para el análisis de subgrupos completo).

Para la variable primaria, se realizaron análisis suplementarios de la SLP evaluada por un comité independiente, sin censurar a los pacientes que hubieran recibido una terapia frente al MM antes de la progresión de la enfermedad o fallecimiento (siendo estos considerados un evento en la SLP), censurando los pacientes fallecidos por COVID-19 y sin censurar aquellos pacientes que retiraron el consentimiento del estudio (siendo estos considerados un evento en la SLP), presentando estos análisis resultados consistentes con la variable primaria analizada previamente.

Resultados en variables secundarias principales:

TRO analizada mediante algoritmo computarizado:

El porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta objetiva, es decir, pacientes con al menos una respuesta parcial, fue del 2,0% (IC95% 0,6 – 5,1) en el grupo de vigilancia activa en frente del 63,4% (IC95% 56,2 – 70,2) en el grupo daratumumab. El valor de la *odds ratio* (OR) calculada utilizando el método de Mantel-Haenszel fue de 83,80 (IC 95% 29,69 – 236,54) con un valor p significativo ($p < 0,0001$) el cual fue calculado mediante la prueba chi-cuadrado de Cochran-Mantel-Haenszel.

Los pacientes en el grupo de vigilancia activa que alcanzaron una respuesta parcial, la mediana en duración de la respuesta no era todavía suficiente madura (NE [IC95% 27,4 – NE]). Esta mediana tampoco fue alcanzada en el grupo de daratumumab (NE [NE – NE]).

Se realizó también un análisis por subgrupos de esta variable secundaria, observándose que la magnitud del efecto en la OR se mantuvo en estos subgrupos (tanto los preespecificados como en los post-hoc) (ver anexo figura A3).

SLP-2:

Para dicha variable secundaria, la mediana en el valor de SLP-2 no fue alcanzada en ninguno de los dos brazos del ensayo. El porcentaje de pacientes que no habían presentado un evento en la variable SLP-2 a los 60 meses fue del 78,0% (IC95% 70,7 – 83,7) en el grupo de vigilancia activa y del 85,9% en el grupo daratumumab (IC95% 79,7 – 90,3). La HR calculada mediante la regresión de Cox obtuvo un valor de 0,58 (IC95% 0,35 – 0,96) a favor de daratumumab, la cual no fue considerada estadísticamente significativa al obtenerse un valor de p calculado mediante test de log-rank estratificado de 0,0318 (ya que se realizaba un análisis jerárquico aplicando una función de gasto de alfa lineal basada en el número de eventos observados).

SG:

La mediana en la SG tampoco fue alcanzada en ninguno de los dos grupos del ensayo. La tasa de supervivencia a los 60 meses fue del 86,9% (IC95% 81,0 – 91,1) para la vigilancia activa y del 93,0% (IC95% 88,2 – 95,8%) en el grupo daratumumab. La HR calculada mediante la regresión de Cox obtuvo un valor de 0,52 (IC95% 0,27 – 0,98) a favor de daratumumab. Este análisis fue meramente exploratorio, al no encontrarse en SLP-2 diferencias significativas (en conformidad con el análisis jerárquico propuesto de las variables) por lo que no se obtuvo un valor p.

Resultados en análisis de eficacia complementarios:

Tiempo hasta la primera línea de tratamiento para el MM:

La mediana de tiempo hasta la primera línea de tratamiento para el MM en el grupo de vigilancia activa fue de 50,20 meses (IC95% 36,70 – 63,93) y no fue alcanzada en el grupo de daratumumab (NE [NE-NE]). La HR calculada mediante la regresión de Cox obtuvo un valor de 0,46 (IC95% 0,33 – 0,62) a favor de daratumumab con un valor p estadísticamente significativo <0,0001 calculado mediante el log-rank test estratificado.

En el anexo se dispone de la representación gráfica de esta variable mediante la gráfica de Kaplan-Meier (figura A4).

Incidencia de MM con factores de mal pronóstico

El porcentaje de pacientes con progresión a MM estadio III o con alteraciones citogenéticas fue del 8,5% (IC95% 3,7 – 16,1) en el grupo de vigilancia activa y del 6,5% (IC95% 1,8 – 15,7) en el grupo de daratumumab. No se realizó un análisis comparativo entre grupos para esta variable.

Seguridad

La descripción del perfil de seguridad de daratumumab que se realizará en este informe proviene del ensayo clínico pivotal SMM3001 (AQUILA) y de los datos disponibles tras la autorización de comercialización para otras indicaciones. Para el estudio SMM3001 se dispone también de datos en poblaciones especiales.

Estudio pivotal SM3001 (AQUILA) (11,12)

En la fecha de corte de datos del estudio SM3001 (AQUILA) (1 de mayo de 2024) un total de 390 participantes fueron incluidos y aleatorizados en el ensayo clínico. De los 194 pacientes aleatorizados al grupo de daratumumab, 193 recibieron al menos una dosis de este. Los 196 pacientes en el grupo de vigilancia activa no recibieron ningún tipo de tratamiento.

La mediana de duración del tratamiento fue de 36 meses (rango: 0,03 – 36,1 meses), con una mediana de 38 ciclos de tratamiento (rango: 1-39 ciclos), una mediana de número de administraciones de 48 (rango: 1 – 49), una dosis mediana de 2.273,7 mg/ciclo (rango: 1.800 – 7.200) y una mediana en la intensidad relativa de dosis del 100% (rango: 25 – 100%). La mediana de duración de la vigilancia activa fue de 25,9 meses (rango 0,1 – 36,0).

Eventos adversos frecuentes o muy frecuentes

En los pacientes con vigilancia activa, un total de 162 (82,7%) presentaron algún acontecimiento adverso emergente durante el tratamiento (TEAE por sus siglas en inglés). En 38 (19,4%) de estos pacientes al menos un TEAE fue considerado grave. En 4 pacientes un TEAE conllevó el fallecimiento.

En el grupo de daratumumab 187 pacientes (96,9%) presentaron algún TEAE y en 138 (71,5%) se consideró relacionado con daratumumab. En total, 56 (29,0%) pacientes presentaron algún TEAE grave, de los cuales en 15 (7,8%) pacientes fue relacionado con el tratamiento. La discontinuación de daratumumab ocurrió en 11 (5,7%) pacientes (relacionado con el tratamiento en 6 pacientes [3,1%]) y la modificación de dosis en 90 (46,6%) siendo en 36 (18,7%) relacionado con el tratamiento. En 2 (1,0 %) pacientes, un TEAE resultó en fallecimiento; en ambos casos, el TEAE fue COVID-19 y se consideró relacionado con el tratamiento.

Los TEAEs más frecuentes (>10%) en el conjunto de análisis de seguridad se encuentran disponibles en la tabla 2 para los dos brazos de tratamiento ordenados según la clase de sistema de órganos y el término preferido de MedDRA:

Tabla 2. TEAEs más frecuentes (>10%) por cada grupo de tratamiento en el ensayo clínico AQUILA ordenados según la clase de sistema de órganos y el término preferido de MedDRA.

TEAE	Vigilancia activa N=196	Daratumumab N=193
Infecciones e infestaciones	88 (44,9%)	154 (79,8%)
Infección del tracto respiratorio superior	15 (7,7%)	58 (30,1%)
Nasofaringitis	23 (11,7%)	49 (25,4%)
Neumonía	10 (5,1%)	22 (11,4%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	57 (29,1%)	126 (65,3%)
Fatiga	26 (13,3%)	66 (34,2%)
Pirexia	6 (3,1%)	33 (17,1%)
Eritema en la zona de inyección	0	31 (16,1%)
Edema periférico	3 (1,5%)	20 (10,4%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	89 (45,4%)	121 (62,7%)
Artralgia	35 (17,9%)	52 (26,9%)
Dolor de espalda	38 (19,4%)	46 (23,8%)
Mialgia	9 (4,6%)	20 (10,4%)
Trastornos gastrointestinales	52 (26,5%)	119 (61,7%)
Diarrea	10 (5,1%)	53 (27,5%)
Náuseas	9 (4,6%)	37 (19,2%)
Trastornos del sistema nervioso	43 (21,9%)	94 (48,7%)
Cefalea	13 (6,6%)	35 (18,1%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	41 (20,9%)	85 (44,0%)
Tos	12 (6,1%)	33 (17,1%)
Disnea	10 (5,1%)	29 (15,0%)
Trastornos psiquiátricos	16 (8,2%)	68 (35,2%)
Insomnio	5 (2,6%)	43 (22,3%)
Trastornos vasculares	23 (11,7%)	51 (26,4%)
Hipertensión	19 (9,7%)	20 (10,4%)

Se notificaron TEAEs graves en 38 (19,4%) pacientes del brazo de vigilancia activa y en 56 (29,0%) pacientes del brazo de daratumumab. La mayoría de estos fueron relacionados con las infecciones e infestaciones, observándose en 10 (5,1%) pacientes del brazo de vigilancia activa y 32 (16,6% pacientes) en el grupo de daratumumab. En este grupo de tratamiento activo, la mayoría de las infecciones fueron neumonía (3,6%), COVID-19 (1,6%), celulitis (1,6%), neumonía

COVID (1,6%), pielonefritis (1,6%) y sepsis (1,6%). Las lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos fueron más frecuentes con daratumumab (4,7% vs 2,0%). La mayoría de ellas fueron por fracturas en ambos grupos. Los trastornos gastrointestinales graves, se observaron en un 1,0% de los pacientes con vigilancia activa y un 4,1% en el grupo de vigilancia activa, siendo los más frecuentes la diarrea (en 2 pacientes), presencia de hernia inguinal (2 pacientes) y obstrucción intestinal (en 2 pacientes). Los TEAEs graves dentro de los trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración fueron similares en ambos grupos (2,6% en la vigilancia activa y 2,1% en el brazo daratumumab). Los TEAEs graves en los trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos fue también parecido entre grupos (2,0% en vigilancia activa y el 2,1% en daratumumab). Los trastornos cardíacos graves, fueron más frecuentes en la vigilancia activa 5 pacientes vs 3 pacientes). Los TEAEs graves dentro de la vigilancia activa fueron parada cardíaca, insuficiencia cardíaca e isquemia miocárdica. En el brazo de daratumumab, fueron una angina, una fibrilación auricular y una taquicardia sinusal. Los trastornos cutáneos solo se notificaron en 2 pacientes tratados con daratumumab. Dentro de las neoplasias benignas, malignas o no especificadas, se registraron 3 casos en vigilancia activa y 1 caso (carcinoma de mama) con daratumumab

Durante el ensayo clínico AQUILA se estudió la causalidad de los eventos adversos para intentar identificar nuevas reacciones adversas asociadas a daratumumab. De entre ellas, el titular de la autorización de comercialización identificó dos nuevas reacciones adversas, la mialgia y el dolor en una extremidad, por lo que se añadieron a la tabla de reacciones adversas de daratumumab, siendo clasificados dentro de la categoría dolor musculoesquelético. Así mismo, también se actualizaron las frecuencias de las reacciones adversas tras el resultado del ensayo clínico (ver más adelante en Experiencia post-comercialización).

Eventos adversos de especial interés

En el ensayo clínico AQUILA, se preespecificaron 8 eventos adversos de especial interés que se detallan a continuación:

1. Reacciones relacionadas con la administración sistémica y reacciones relacionadas con la infusión:

Ambos términos fueron intercambiables durante la realización del ensayo. En esta categoría se observaron TEAEs en el 16,6% de los pacientes siendo en 2 pacientes (1,0%) grado 3 o 4, y mayoritariamente con la primera administración (15,0% pacientes). En el protocolo del ensayo se especificó la premedicación necesaria para bajar el riesgo de ocurrencia de estas reacciones.

2. Reacción local en el lugar de inyección:

Fueron reportadas en un 27,5% de los pacientes. La reacción más frecuente fue el eritema. No se registraron reacciones grado 3 o superior.

3. Citopenias:

La incidencia global fue comparable entre grupos (11,9% con daratumumab vs 12,2% con vigilancia activa). En la tabla 3 se detallan las diferentes citopenias observadas según la estrategia de tratamiento a la que fueron aleatorizados los pacientes:

Tabla 3. Citopenias observadas en el ensayo clínico AQUILA.

	Vigilancia activa N=196		Daratumumab N=193	
	Total	Grado 3 o 4	Total	Grado 3 o 4
Neutropenia	5 (2,6%)	4 (2,0%)	13 (6,7%)	8 (4,1%)
Neutropenia febril	1 (0,5%)	1 (0,5%)	0	0
Anemia	19 (9,7%)	2 (1,0%)	9 (4,7%)	0
Trombocitopenia	3 (1,5%)	0	4 (2,1%)	1 (0,5%)
Linfopenia	1 (0,5%)	0	3 (1,6%)	2 (1,0%)

4. Eventos hemorrágicos:

Se observaron en un 10,7% de los pacientes en vigilancia activa y en un 15,0% de los pacientes en tratamiento con daratumumab. Los TEAEs grado 3 o superior se observaron en 2 pacientes de en la vigilancia activa (hemorragia rectal y sangrado uterino) y en un paciente con daratumumab (hemorragia subdural).

5. Infecciones e infestaciones:

Estos TEAEs fueron más frecuentemente observados en el brazo de daratumumab (79,8% pacientes) en comparación con la vigilancia activa (44,9% pacientes), siendo la mayoría grado 1 o 2 y resueltas en la fecha de corte de datos. La mediana de duración de estos TEAEs fue similar en ambos grupos (14 días). Las más frecuentes (>10%) fueron:

- Infección del tracto respiratorio superior: Presente en el 7,7% de pacientes con vigilancia activa y en un 30,1% del grupo daratumumab.
- Nasofaringitis: Presente en un 11,7% de pacientes con vigilancia activa y en un 25,4% del grupo de daratumumab.
- Neumonía: Presente en un 5,1% de pacientes con vigilancia activa y en un 11,4% del grupo de daratumumab.

Los TEAEs grado 3 o 4 también fueron más frecuentes en el brazo de daratumumab (16,1% pacientes vs 5,1%), siendo la más frecuente la neumonía (4,7% en daratumumab y 1,0% en vigilancia activa). La duración mediana fue de 5 días en daratumumab frente a 9 días en vigilancia activa. Dos pacientes interrumpieron el tratamiento debido a una infección.

6. Infecciones virales (incluyéndose COVID-19):

La incidencia de estos TEAEs fue superior en el brazo de daratumumab, (25,9% vs 9,7%) siendo la mayoría grado 1 o 2 en ambos brazos. Los eventos grado 3 o 4 se observaron en el 3,6% de los pacientes con daratumumab frente al 0,5% en pacientes con vigilancia activa. Las infecciones más frecuentes fueron:

- COVID-19, con un 8,3% en pacientes con daratumumab y 5,1% en vigilancia activa.
- Influenza, con un 5,2% en pacientes con daratumumab y 0,5% en vigilancia activa.

7. Reactivación de hepatitis B:

Ningún paciente en los dos brazos de aleatorización del ensayo presentó una reactivación del virus de la hepatitis B ni existieron nuevas infecciones por dicho virus.

8. Aparición de nuevas neoplasias malignas:

La aparición de neoplasias malignas de nuevo diagnóstico durante el ensayo clínico fue similar en ambos brazos del ensayo (9,3% en pacientes con daratumumab vs 10,2% de los pacientes con vigilancia activa).

Discontinuaciones debido a eventos adversos:

La modificación de dosis de daratumumab no estaba permitida en el protocolo del ensayo, por lo que las toxicidades se manejaron mediante un retraso o suspensión del tratamiento. Un total de 11 (5,7%) pacientes discontinuaron el tratamiento debido a un TEAE, siendo en 5 casos (2,6%) un TEAE grado 3 o 4. Los motivos más frecuentes fueron las infecciones e infestaciones (1,0%; neumonía, rash viral, artritis estafilocócica), fatiga/astenia (3 casos), ansiedad (2 casos) y disnea (2 casos).

La incidencia de retrasos de dosis, retrasos de ciclos u omisión de dosis debido a un TEAE fue del 46,6%, principalmente por infección del tracto respiratorio superior (14 [7,3%]), neumonía (11 [5,7%]) y COVID-19 (10 [5,2%]). Entre los TEAEs de grado 3-4 asociados a modificaciones de la pauta (18,7%), los más frecuentes fueron neumonía (2,6%), neutropenia (2,1%), fatiga (1,6%), celulitis (1,0%), sepsis (1,0%), disnea (1,0%) e hipofosfatemia (1,0%).

Poblaciones especiales:

Las poblaciones especiales que se estudiaron y se incluyeron en el informe de evaluación europeo fueron:

Edad:

En el ensayo clínico AQUILA se incluyeron un número limitado de pacientes mayores de 75 años (24 en el grupo de vigilancia activa y 21 en el grupo de daratumumab). En los pacientes con daratumumab, el porcentaje de pacientes con al menos un TEAE según los diferentes rangos de edad no difirió (<65: 96,2%; 65-75: 98,5%; >75: 95,2%). Los TEAEs relacionados con el tratamiento fueron menos frecuentes en los pacientes más añosos (<65: 74,3%; 65-75: 73,1%; >75: 52,4%). El porcentaje de TEAEs severos fue en menores de 65: 24,8%, entre 65-75: 35,8% y en mayores de 75: 28,6%, siendo relacionados con el tratamiento un 4,8%, un 11,9% y un 9,5% respectivamente.

Sexo:

Los varones presentaron un mayor porcentaje de TEAEs grado 3 o 4 (51,6%) en comparación con las mujeres (29,6%) en el grupo de daratumumab. También un porcentaje mayor de varones presentó más TEAEs graves en comparación con las mujeres, tanto en el brazo de vigilancia activa (varones: 22,6% vs mujeres: 16,5%) como en el brazo de daratumumab (varones: 26,8% vs mujeres: 16,5%). Finalmente, en el brazo de daratumumab 2 (2,1%) varones presentaron un TEAE grado 5 mientras que ninguna mujer presentó un TEAE grado 5.

Raza:

Se observó un mayor porcentaje de TEAEs graves en pacientes que no eran de raza blanca en comparación con los pacientes de raza blanca en ambos brazos de tratamiento. En la vigilancia activa, los TEAEs graves en pacientes no blancos fue del 29,4 % y en blancos del 17,3%. En el grupo de daratumumab, los TEAEs graves en pacientes no blancos se presentaron en el 39,4% y en el 26,9% en pacientes blancos.

Peso:

No se identificaron alertas de seguridad en los pacientes con peso inferior a 65kg en ninguno de los dos brazos de tratamiento.

Función renal:

Los pacientes en el brazo de daratumumab y función renal (FR) alterada presentaron una mayor incidencia de TEAEs que conllevaron a una discontinuación del tratamiento (FR Alterada: 7,1% TEAEs vs FR Conservada: 1,9% TEAEs). También se observó que los pacientes con FR alterada presentaron más TEAEs que conllevaron a una modificación de la pauta de administración (FR Alterada: 49,3% vs FR Conservada: 39,6%).

Función hepática:

La interpretación de los resultados de seguridad según la función hepática no se encuentra disponible en el informe de evaluación europeo, debido al pequeño número de pacientes incluidos en cada grupo que presentaran alteración de la función hepática.

Experiencia post-comercialización (9,11):

Se dispone de los datos de seguridad actualizados hasta el 31 de julio de 2024, procedentes de la base de datos de farmacovigilancia del titular de la comercialización.

En esta base constan un total de 15.198 eventos adversos graves, de los cuales los más frecuentes (> 2%) fueron: reacciones relacionadas con la infusión (7,48%), mieloma de células plasmáticas (7,23%), neutropenia (2,97%), fallecimiento (2,83%), progresión de la enfermedad (2,64%), neumonía (2,53%), disnea (2,26%) y trombocitopenia (2,4%). También se reportaron un total de 1.474 eventos adversos con desenlace mortales, de entre los cuales los más frecuentes fueron: fallecimiento (29,0%), mieloma de células plasmáticas (6,2%), neumonía (3,8%), sepsis (3,3%), COVID-19 (2,8%) y shock séptico (2,2%).

El perfil de seguridad actualizado en la ficha técnica de daratumumab (9) (tanto en monoterapia como en combinación, y en sus formulaciones intravenosa y subcutánea) muestra que las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$ de los pacientes) son las reacciones relacionadas con la perfusión, la fatiga, los trastornos gastrointestinales como náuseas, diarrea y estreñimiento, la fiebre, la tos, las citopenias (neutropenia, trombocitopenia y anemia), el edema periférico, la neuropatía periférica, la infección del tracto respiratorio superior, el dolor musculoesquelético y la infección por COVID-19. Entre las reacciones adversas graves destacan la neumonía, la bronquitis, la infección respiratoria superior complicada, la sepsis, el edema pulmonar, la gripe, la fiebre, la deshidratación, la diarrea, la fibrilación auricular y el síncope. El patrón de seguridad descrito no difiere del observado en el ensayo clínico AQUILA, manteniendo una consistencia global entre los datos clínicos y los de farmacovigilancia postautorización.

Discusión

Daratamumab ha demostrado un balance beneficio-riesgo favorable para el tratamiento del MMQ por lo que recientemente ha obtenido la indicación dentro de la Unión Europea para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con MMQ con alto riesgo de desarrollar MM.

La evidencia para dicho balance favorable proviene del ensayo clínico pivotal fase III SM3001 (AQUILA), el cual fue un estudio abierto y aleatorizado para comparar la eficacia y seguridad de daratumumab sc en comparación con la vigilancia activa en pacientes con un MMQ de alto riesgo. El ensayo clínico aleatorizó a los pacientes en función del número de factores de riesgo (<3 vs ≥ 3) para el desarrollo de MM. Estos factores de riesgo también fueron utilizados en los criterios de inclusión del ensayo para definir el MMQ de alto riesgo. Estos factores de riesgo utilizados en el ensayo AQUILA provienen de varias fuentes de evidencia disponible en el momento de inicio del ensayo, como los criterios propuestos por Rajkumar et al (15), el grupo español PETHEMA (16), los criterios de Mayo 2008 (17) o los propuestos por Kyle et al (4). Estos criterios utilizados, difieren de lo que hoy en día sería considerado un MMQ de alto riesgo de progresión a MM, al utilizarse los criterios de la IMWG (5), debido a que estos son posteriores al inicio del ensayo AQUILA. Por dicho motivo, en el ensayo AQUILA existe una infrarrepresentación de la población con MMQ que hoy en día sería considerada de alto riesgo, siendo los pacientes de alto riesgo según criterios de la IMWG un 43,9% en el brazo de vigilancia activa y de un 37,1% del brazo de daratumumab. Así mismo, la presencia de población de riesgo intermedio y bajo en el ensayo, siendo el porcentaje algo mayor en el brazo de daratumumab, podría haber influido en que la magnitud del efecto en beneficio de daratumumab quedara magnificado por esta diferencia.

La variable primaria seleccionada para el estudio fue la SLP evaluada por un comité independiente. Además, se utilizaron otras variables robustas en supervivencia y efectividad como variables secundarias, entre ellas la TRO, la SG y la SLP-2, lo que se considera metodológicamente aceptable (18). Inicialmente en la variable primaria, se censuraban aquellos pacientes que iniciaran una terapia contra el MM o abandonaran el estudio y no tuvieran una confirmación de progresión de la enfermedad. Esto conllevó incertidumbres dentro de la evaluación centralizada de daratumumab pero se resolvió al realizarse un nuevo análisis en dicha variable primaria tras la modificación de las reglas de censura, donde se observó que el efecto mostrado en el análisis de supervivencia se mantenía estable tras modificar estas censuras a eventos en la SLP.

El análisis de las variables secundarias se realizó de manera jerárquica, no observándose un beneficio estadísticamente significativo en SLP-2 (tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la fecha de progresión de la enfermedad tras haber recibido una primera línea de tratamiento contra el MM o muerte). En esta variable, se censuraron a aquellos pacientes que iniciaran una primera línea contra el MM sin progresión de la enfermedad o que iniciaran dicho tratamiento y posteriormente se les diagnosticara la progresión a MM. Este hecho, podría causar una sobreestimación en el resultado observado, al haber censurado pacientes que posiblemente en la vida real hubieran sido considerados como una progresión de la enfermedad. Se prevé en el futuro un nuevo análisis de esta variable, junto con un nuevo análisis en la SG (todavía inmadura) modificando las reglas de censura, considerándose los pacientes previamente descritos como un evento. Otro hecho que ha podido sesgar el resultado a favor de daratumumab en SLP-2 es que tan solo un 27,04% de los pacientes en el brazo de vigilancia activa utilizaron daratumumab como primera línea de tratamiento para su MM, un medicamento utilizado hoy como primera línea de tratamiento (1,6–8), aunque durante el periodo en que se desarrolló el estudio el uso de daratumumab en primera línea era todavía limitado.

Las características basales y demográficas de los pacientes incluidos se consideraron balanceadas entre las dos estrategias de tratamiento, observándose un ligero porcentaje mayor de MMQ subtipo IgA en el brazo de daratumumab. Como se ha mencionado previamente, también se observó que una ligera diferencia en los pacientes considerados de alto riesgo con los criterios actualizados de la IMWG en el brazo de la vigilancia activa.

El ensayo clínico AQUILA demostró una eficacia superior a favor de daratumumab sc en comparación con la vigilancia activa en los pacientes con MMQ de alto riesgo según los criterios del ensayo (HR: 0,490 [IC 95% 0,36 – 0,67]; $p < 0,0001$). Dado que existieron más censuras en el brazo de vigilancia activa en comparación con daratumumab (12,1% vs 7,1%) debido a la retirada del consentimiento por parte del paciente, el titular de la autorización de comercialización presentó análisis de sensibilidad en la variable primaria, observándose que la magnitud del efecto observado a favor de daratumumab fue consistente. También se observó una tendencia favorable en variables secundarias como la TRO (estadísticamente significativa), en SLP-2 (aunque con incertidumbres en cuanto a las reglas de censura ya previamente mencionadas) y en la SG, siendo estas dos últimas inmaduras todavía.

En el análisis por subgrupos, solo se preespecificó una variable en función de la presencia de factores de riesgo utilizados en el ensayo AQUILA para desarrollar un MM (<3 o ≥ 3 presencia de factores). No se observaron diferencias entre los dos subgrupos (≥ 3 Factores: HR=0,50 [IC95% 0,27 – 0,94]) // <3 Factores: (HR=0,49 [IC95% 0,37 – 0,70]). En el análisis post-hoc sí se observó que los pacientes que cumplían los criterios actuales de MMQ de alto riesgo (5), el efecto en la HR fue mayor (0,36 [IC 95% 0,23 – 0,58]) en comparación con los pacientes clasificados como riesgo bajo o intermedio, los cuales su magnitud de beneficio medida mediante la HR no fue estadísticamente significativa (Riesgo bajo HR=0,59 [IC 95% 0,24 – 1,45]; Riesgo intermedio HR=0,70 [IC95% 0,43 – 1,14]). Este resultado podría sugerir que el beneficio observado en la SLP pudiera ser mayor en los pacientes que cumplieran la definición de alto riesgo de los criterios actuales de Mayo 2018 y no en aquellos clasificados como riesgo intermedio o bajo. No obstante, este hecho debería interpretarse con cautela, ya que se trata de un análisis post-hoc debido a que los criterios de Mayo 2018 no existían en el momento en que se inició el ensayo. La evaluación de la presencia de riesgo citogénético, de forma post-hoc, presentó también un beneficio en SLP tanto en pacientes con dicho riesgo (HR=0,59 [IC95% 0,17 – 0,82]) como sin él (HR=0,52 [IC95% 0,35 –

0,78]). Estos resultados obtenidos en pacientes con presencia de factores de alto riesgo del MMQ, aunque algunos de ellos post-hoc, soportan el balance beneficio-riesgo positivo para el uso de daratumumab en estos pacientes.

A nivel metodológico, otra consideración a tener en cuenta, y que pudiera explicar una sobreestimación del efecto de daratumumab observado en los pacientes con MMQ, es que en el grupo de pacientes aleatorizados a recibir daratumumab sc, estos recibieron pre-medicación y post-medicación con corticoterapia, mientras que el grupo de vigilancia activa no recibió ningún tipo de medicación. El uso de estos medicamentos ha demostrado tener efecto antineoplásico contra las células plasmáticas del MM (19–21), por lo que cabe esperar que dentro de la eficacia global observada a favor de daratumumab se incluya también un efecto realizado por los corticoides empleados en los pacientes, el cual haya podido magnificar esta tendencia favorable al grupo de daratumumab.

Los resultados en seguridad observados en el ensayo clínico pivotal AQUILA fueron consistentes con el perfil de seguridad ya conocido de daratumumab. Se identificaron dos nuevas reacciones adversas para daratumumab (dolor en extremidad y mialgia) los cuales han sido incluidos en la ficha técnica del medicamento bajo la categoría de “dolor musculoesquelético”.

En el informe de evaluación europeo no se mencionan datos con relación a la calidad de vida de los pacientes del ensayo AQUILA. Aun así, dichos datos se encuentran disponibles en una publicación científica (12). Los pacientes aleatorizados al brazo de daratumumab mostraron mejoras tempranas en algunas dimensiones de calidad de vida frente a vigilancia activa, observadas principalmente a las 12 semanas como el estado global de salud, la función emocional y la reducción del dolor medida mediante la escala EORTC QLQ-C30. En cambio, la fatiga no mostró grandes diferencias. En la escala de calidad de vida EQ-5D-5L los pacientes aleatorizados al brazo de daratumumab no presentaron un detrimento de la calidad de vida. Pese a ello, dado que el MMQ se trata de una condición asintomática, la calidad de vida no se ve claramente mejorada a pesar de haber retrasado el inicio de una primera línea de tratamiento en frente al MM.

También puede destacarse que la formulación autorizada de daratumumab es la subcutánea, la cual, en el contexto de los tratamientos oncológicos biológicos, podría ofrecer ventajas adicionales tanto para los propios pacientes y profesionales sanitarios como en términos de eficiencia de los sistemas sanitarios (22).

Daratumumab es el primer medicamento con una indicación de tratamiento para el MMQ. Tradicionalmente las guías clínicas de nuestro entorno recomendaban la vigilancia activa como la estrategia terapéutica de elección, como consta en las guías de edición más antiguas como la de la ESMO (6) y la del grupo español de mieloma (7). Es en las guías de más reciente publicación (1,8), cuando ya se disponía de los resultados del ensayo AQUILA, donde se menciona la posibilidad de iniciar tratamiento con daratumumab para el MMQ de alto riesgo, entre otras estrategias terapéuticas como la vigilancia activa. Únicamente las guías clínicas NCCN consideran la posibilidad de tratamiento con lenalidomida en estos pacientes, debido a los resultados observados con un beneficio clínico en la supervivencia libre de progresión en varios ensayos clínicos. Un ensayo clínico español publicado en 2013 demostró que el uso de lenalidomida y dexametasona como inducción y un mantenimiento posterior con lenalidomida, presentaba una mediana de tiempo hasta la progresión superior en comparación con la vigilancia activa (HR: 0,18 [IC95% 0,09 – 0,32]; $p < 0,001$) y una mayor SG a 3 años (HR: 0,31 [IC95% 0,10 – 0,91]) (23). Estos resultados además se mantuvieron tras un periodo de observación de 12 años, tanto para su variable primaria, la mediana de tiempo hasta progresión, (2,1 años en vigilancia activa y 9,5 años en el grupo de lenalidomida-dexametasona; HR: 0,28 [IC95% 0,18 – 0,44]; $p < 0,0001$) como en la mediana de SG (8,5 años en vigilancia activa y todavía inmadura en el grupo lenalidomida-dexametasona; HR: 0,57 [IC95% 0,34-0,95]; $p = 0,032$) (24). En este ensayo, dado que también es previo a la estratificación actual de riesgo de la IMWG del MMQ (5), se utilizaron unos criterios diferentes a estos últimos. Por tanto, la población incluida podría diferir como en la del ensayo AQUILA, existiendo una infrarrepresentación de pacientes que hoy en día sí serían considerados de alto riesgo de progresar a MM. Otro ensayo clínico evaluando la eficacia y seguridad de lenalidomida en monoterapia, también demostró una mayor SLP en comparación con la vigilancia activa tras una mediana de seguimiento de 35 meses (HR: 0,28 [IC95% 0,12 – 0,62]; $p = 0,002$) (25). A pesar de estos resultados, el uso de lenalidomida para el tratamiento del MMQ

quiescente de alto riesgo no cuenta con indicación formal en su ficha técnica (26) ni con una recomendación firme en las guías de práctica clínica de nuestro entorno a nivel europeo (1,6), aunque sí se contempla en la guía NCCN como se mencionaba previamente (8) y en la guía española de MM de publicación más antigua (7). No existen estudios realizando una comparación entre el tratamiento con lenalidomida y daratumumab para la indicación objeto de este informe.

También existe evidencia donde se evalúa regímenes de poliquimioterapia con intención curativa para pacientes con MMQ de alto riesgo. El grupo español de mieloma de PETHEMA realizó un ensayo clínico de brazo único de tratamiento evaluando el uso de carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (KRd) seguido de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, con consolidación de KRd y mantenimiento con lenalidomida-dexametasona (Rd) (27). Tras una mediana de seguimiento de 70,1 meses, el porcentaje de pacientes con enfermedad mínima residual indetectable a los 4 años fue del 31% y una SG del 91% en este periodo de tiempo (27). En otro ensayo clínico fase II de brazo único, el uso de KRd seguido de un mantenimiento con Rd en 54 pacientes demostró tras una mediana de seguimiento de 31,9 meses una tasa de RC del 70,4% (IC95% 56,4 – 82,0), una mediana de duración de la respuesta de 5,5 años (IC95% 3,7 – NE) y una probabilidad de SLP a los 8 años del 91,2% (IC95% 67,4 – 97,9) (28). Aunque estos estudios puedan estar mencionados en las guías de práctica clínica, no existe una recomendación formal para su uso en la indicación objeto de este informe (1,6,7). Tampoco existen estudios comparativos entre estas estrategias de tratamiento combinado y daratumumab en pacientes con MMQ de alto riesgo. Sí existe evidencia preliminar que el uso de daratumumab combinado con estos medicamentos antineoplásicos podría tener también buenos resultados en SLP (29).

Es por consiguiente complejo determinar cuál es el valor terapéutico añadido de daratumumab en pacientes con MMQ de alto riesgo a desarrollar MM. En primer lugar, no existen estudios comparativos entre daratumumab en monoterapia y otros tratamientos farmacológicos que también podrían considerarse con potencial beneficio clínico, como lenalidomida o regímenes combinados de antineoplásicos que además no cuentan con indicación formal para el MMQ ni clara recomendación en las guías de práctica clínica de nuestro entorno (1,6,7) salvo las guías NCCN (8). Daratumumab fue comparado con la vigilancia activa, una estrategia de tratamiento ampliamente implementada en nuestro sistema nacional de salud y respaldada por la guía española del MM (7), lo que limita la posibilidad de establecer con claridad el valor terapéutico añadido frente a otros tratamientos que no sean la vigilancia activa. Los resultados del ensayo clínico AQUILA no demostraron la curación de los pacientes con MMQ, el cual se trata de una condición asintomática precursora del MM, si no que demostró una demora en la progresión a MM (11,12). El hecho de postergar el inicio de una terapia combinada más agresiva frente al MM (con posibilidad de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos si el paciente es candidato) fue considerado como clínicamente relevante a nivel de la evaluación centralizada europea, considerando además que dichos beneficios superaban los riesgos en toxicidad de daratumumab en monoterapia (11). Sin embargo, cabe señalar que un 40,8% de los pacientes del grupo de vigilancia activa no habían progresado a MM tras cinco años de seguimiento, lo que sugiere que una proporción relevante de pacientes podría haber sido sobretratada con un medicamento antineoplásico, con la consiguiente exposición a toxicidades y costes asociados. No obstante, el riesgo de sobretratamiento a pacientes con MMQ en la práctica clínica real será incierta, dado que los criterios de alto riesgo actualmente empleados para identificar pacientes con MMQ de alto riesgo difieren de los utilizados en el ensayo AQUILA.

En el ensayo AQUILA, el tratamiento con daratumumab tenía una duración finita: 39 ciclos o 36 meses si el paciente mantenía la respuesta a tratamiento, o hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable, lo que ocurriera primero (11,12). De este modo, si un paciente finalizaba el tratamiento con daratumumab para el MMQ sin haber progresado a un MM, se considera razonable que en su primera línea de tratamiento para dicho MM se usen agentes anti-CD38, tal como recomiendan las guías de práctica clínica de nuestro entorno (1,6–8). No obstante, en la práctica clínica, existirán pacientes con MMQ que progresarán a MM tras el uso de daratumumab. Tal y como se observa en el ensayo AQUILA, 67 (34,5%) pacientes presentaron una progresión de la enfermedad a MM tras usar daratumumab, existiendo además 127 (65,5%) pacientes censurados en este brazo, de los cuales algunos recibieron tratamiento activo contra el MM sin haberse documentado progresión. Así pues, una vez el MMQ ya ha progresado a MM tras el uso de

daratumumab, se desconoce la eficacia que este medicamento podría tener. Además, existe incertidumbre sobre si se debiera mantener o no medicamentos anti-CD38, porque puede que, tras la progresión de un MMQ a un MM, las células plasmáticas neoplásicas hayan encontrado mecanismos de resistencia frente a este tipo de medicamentos (30,31). En el informe de evaluación europeo se refleja que los pacientes aleatorizados al brazo de daratumumab recibieron en un menor porcentaje un medicamento antiCD38 como primera línea de tratamiento frente al MM en comparación con los pacientes aleatorizados a vigilancia activa (29,6% pacientes en vigilancia activa vs 12,4% en daratumumab), aunque luego sí que recibieron otros medicamentos utilizados en primera línea como lenalidomida (57 de 64 pacientes que progresaron a daratumumab) y bortezomib (47 de 64 pacientes que progresaron a daratumumab) (11). Al corte de datos del estudio AQUILA, el 33,2% de los pacientes en el brazo de daratumumab había iniciado un tratamiento subsiguiente. De entre ellos, el 8,3% iniciaron regímenes que contenían anti-CD38, pero no se detalla que proporción de pacientes del ensayo AQUILA aleatorizados a recibir daratumumab, y que posteriormente recibieron este mismo medicamento como primera línea de tratamiento frente al MM, lo recibieron tras una progresión de la enfermedad desde un MMQ o porque hubieran mantenido una respuesta tras los 39 ciclos o 36 meses. Por lo tanto, en España, donde el uso de daratumumab se recomienda en primera línea de tratamiento en combinación con otros medicamentos con diferente mecanismo de acción, siguiendo las recomendaciones de guía de práctica clínica de nuestro entorno (1,6,7) y estando su uso cada vez más consolidado (32,33), existiría una incertidumbre relevante respecto a la elección de tratamiento como primera línea en el MM en aquellos pacientes que hayan progresado desde un MMQ tratados previamente con daratumumab, lo que dificulta la definición de un valor terapéutico añadido claro.

Conclusión

Daratumumab ha sido autorizado en la Unión Europea en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con MMQ y con alto riesgo de desarrollar MM. Se trata del primer medicamento con indicación específica para este contexto clínico. La autorización se basó en los resultados del ensayo clínico pivotal AQUILA, un estudio fase III, abierto y multicéntrico donde se comparó la eficacia y seguridad de daratumumab sc frente a la vigilancia activa. Cabe señalar que existieron limitaciones en la definición de los pacientes de alto riesgo, dado que se emplearon criterios propios previos a la elaboración de los criterios actuales de la IMWG, por lo que en el ensayo AQUILA se incluyeron pacientes que hoy en día no serían considerados de alto riesgo. Tras una mediana de seguimiento de 65,2 meses, daratumumab demostró una disminución del riesgo de progresión o muerte en comparación con la vigilancia activa (HR: 0,49 [IC95% 0,36 – 0,67]; $p < 0,001$) y una tasa de SLP a los 5 años del 63,1% en el brazo de daratumumab frente al 40,8% en la vigilancia activa. Un análisis post-hoc sugiere que los pacientes clasificados como alto riesgo según los criterios de Mayo 2018 pudieran obtener un mayor beneficio clínico en comparación con los pacientes de riesgo intermedio o bajo. No obstante, esta observación debe interpretarse con cautela, dado que se trata de un análisis exploratorio post hoc ya que los criterios de Mayo 2018 no estaban disponibles en el momento del inicio del ensayo. El perfil de seguridad no evidenció señales nuevas respecto al ya conocido en otras indicaciones. El tratamiento con daratumumab no mostró un detrimento de la calidad de vida.

Si bien daratumumab demostró superioridad frente a la vigilancia activa, siendo esta una estrategia bien consolidada en nuestro entorno sanitario para el MMQ (una entidad asintomática precursora del MM) no se dispone de comparaciones directas ni indirectas con otras alternativas terapéuticas que también han mostrado beneficio clínico, como lenalidomida (con o sin dexametasona). Cabe señalar que lenalidomida no cuenta con indicación en ficha técnica para el tratamiento del MMQ ni está recomendada en las guías de práctica clínica de nuestro entorno, salvo en las guías NCCN, ni se encuentra implementada de forma generalizada dentro del Sistema Nacional de Salud.

En este escenario, daratumumab podría considerarse una alternativa frente a la vigilancia activa en pacientes con MMQ de alto riesgo, al demostrar un retraso clínicamente relevante en la progresión a MM, lo que permite posponer el inicio de terapias combinadas más agresivas dirigidas al MM. No obstante, este valor terapéutico se ve condicionado, ya que su utilización en MMQ introduce una incertidumbre relevante respecto a la estrategia de tratamiento en primera línea

del MM en pacientes que progresen tras haber recibido previamente daratumumab. En estos casos, existe el riesgo de que la exposición inicial favorezca la aparición de mecanismos de resistencia a los anticuerpos anti-CD38, lo que podría limitar la eficacia de estas opciones en fases posteriores de la enfermedad.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Gerard Ronda Roca. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

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), 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 A1. Características diferenciales entre los comparadores relevantes.

Nombre	Daratumumab	Lenalidomida	Vigilancia activa
Presentación	Solución inyectable con 1.800mg de daratumumab para administración subcutánea	Cápsulas duras	NA
Posología	Semanalmente los primeros dos ciclos, posteriormente cada 2 semanas entre el ciclo 3 y 6, y finalmente cada 4 semanas hasta que ocurra cualquiera de los siguientes hechos: Alcanzar el ciclo 39 de tratamiento, haber realizado 36 meses de tratamiento, presentar progresión de la enfermedad a MM, toxicidad inaceptable	25 mg de lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 21 en ciclos repetidos de 28 días	Cada 3-6 meses
Indicación aprobada en FT o no	Sí	No	NA. Recomendación de GPC
Efectos adversos	<p>Muy frecuentes: Infección del tracto respiratorio superior, COVID-19, bronquitis, neumonía, neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, anemia, leucopenia, hipocalcemia, disminución del apetito, neuropatía periférica, cefalea, tos, disnea, diarrea, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal, vómitos, exantema, dolor musculoesquelético, artralgia, espasmos musculares, fatiga, edema periférico, fiebre, astenia</p> <p>Frecuentes: Infección del tracto urinario, sepsis, hipogammaglobulinemia, hiperglucemia, hipocalcemia, deshidratación, mareo, parestesia, síncope, fibrilación auricular, hipertensión, edema pulmonar, pancreatitis, prurito, escalofríos, reacciones en el lugar de la inyección</p>	<p>Muy frecuentes: Infección del tracto respiratorio superior, neumonía, infección neutropénica, bronquitis, gripe, gastroenteritis, sinusitis, nasofaringitis, rinitis, neutropenia, neutropenia febril, trombocitopenia, anemia, leucopenia, linfopenia, hipopotasemia, parestesia, tos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, pruebas anormales de la función hepática, exantema, sequedad de piel, espasmos musculares, fatiga, astenia, pirexia</p> <p>Frecuentes: Infección, infección del tracto urinario, infección de las vías respiratorias bajas, infección pulmonar, síndrome mielodisplásico, neuropatía periférica, embolia pulmonar, disnea, rinorrea, vómitos, dolor abdominal superior, mialgia, dolor musculoesquelético</p>	NA



Otras características diferenciales	Ensayo clínico realizado previo a la creación de los criterios del MMQ de alto riesgo actuales	Los estudios que demuestran su beneficio clínico fueron realizados previo a la creación de los criterios del MMQ de alto riesgo actuales	NA
--	--	--	----



Tabla A2. Pacientes en cada brazo del ensayo clínico clasificados según la estratificación actual de riesgo del MMQ.

Riesgo	Vigilancia activa N=196	Daratumumab N=194
Bajo	34 (17,3%)	45 (23,2%)
Intermedio	76 (38,8%)	77 (39,7%)
Alto	83 (43,9%)	72 (37,1%)



Tabla A3. Pacientes en cada brazo del ensayo clínico clasificados según la estratificación de riesgo utilizada en el ensayo clínico AQUILA.

Factor de riesgo	Vigilancia activa N=196	Daratumumab N=194
Componente monoclonal sérico > 30 g/L	40 (20,4%)	34 (17,5%)
MMQ tipo IgA	42 (21,4%)	55 (28,4%)
Inmunoparesia con reducción de 2 isotipos de inmunoglobulinas no involucradas	116 (59,2%)	116 (59,8%)
Ratio de cadenas libres en suero involucradas vs no involucradas superior a 8 y menor a 100	147 (75,0%)	135 (69,6%)
Presencia de >50% hasta <60% de células plasmáticas en médula ósea	4 (2,0%)	6 (3,1%)

Figura A1. Curva de Kaplan-Meier para la variable primaria del estudio pivotal AQUILA (SLP evaluada por un comité independiente).

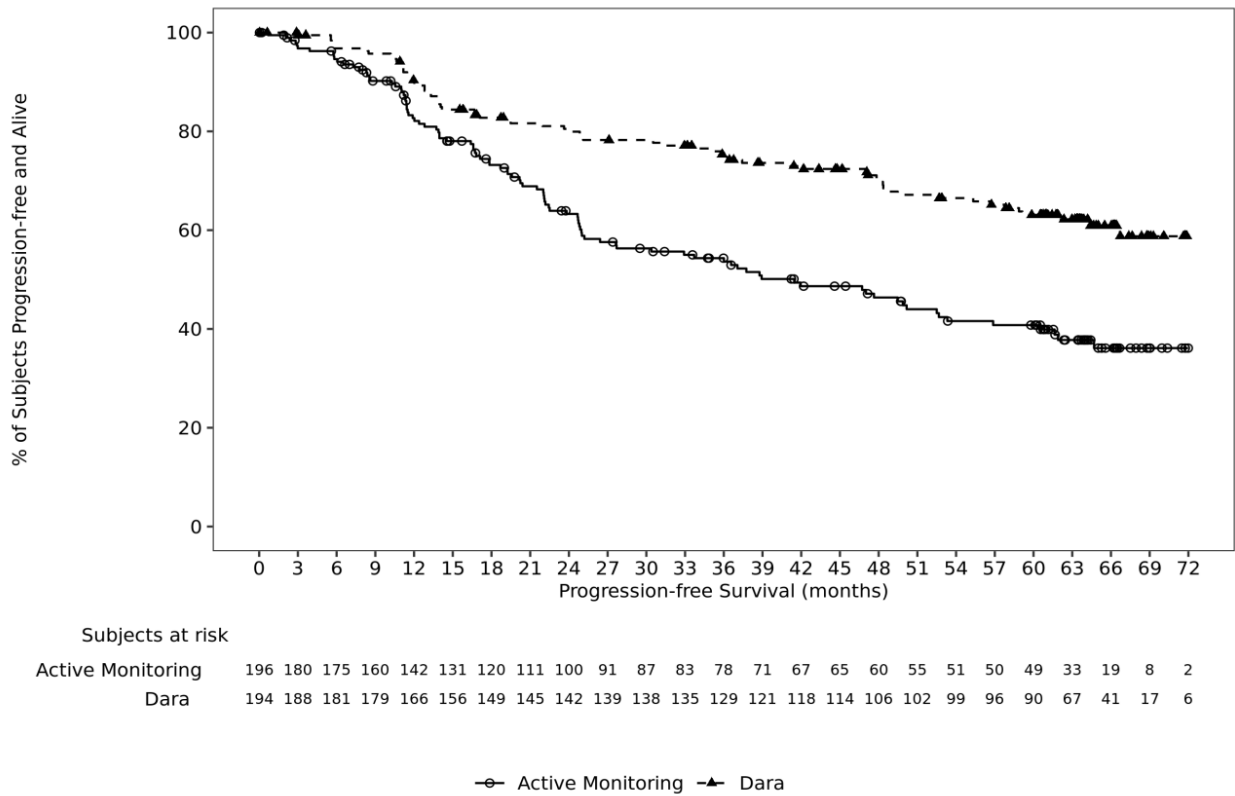


Tabla A4. Resumen de la SLP evaluado por un comité independiente en función de los factores de riesgo de progresión a MM utilizados en el ensayo clínico AQUILA.

	Vigilancia activa N=196	Daratumumab N=194
Participantes con evento en SLP	99 (50,5%)	67 (34,5%)
Pacientes con progresión de la enfermedad	94 (94,9%)	62 (92,5%)
Según Factores de riesgo		
Componente monoclonal > 30g/L	25 (26,6%)	9 (14,5%)
MMQ tipo IgA	19 (20,2%)	22 (35,5%)
Inmunoparesia	64 (68,1%)	42 (67,7%)
Ratio cadenas libres	71 (75,5%)	51 (82,3%)
Células plasmáticas 50-60% en MO	1 (1,1%)	2 (3,2%)
Pacientes con fallecimiento	5 (5,1%)	5 (7,5%)
Según Factores de riesgo		
Componente monoclonal > 30g/L	0	0
MMQ tipo IgA	2 (40,0%)	3 (60,0%)
Inmunoparesia	2 (40,0%)	1 (20,0%)
Ratio cadenas libres involucradas	4 (80,0%)	3 (60,0%)
Células plasmáticas 50-60% en MO	0	0

Figura A2. Análisis por subgrupos de la variable primaria (SLP evaluada por un comité independiente)

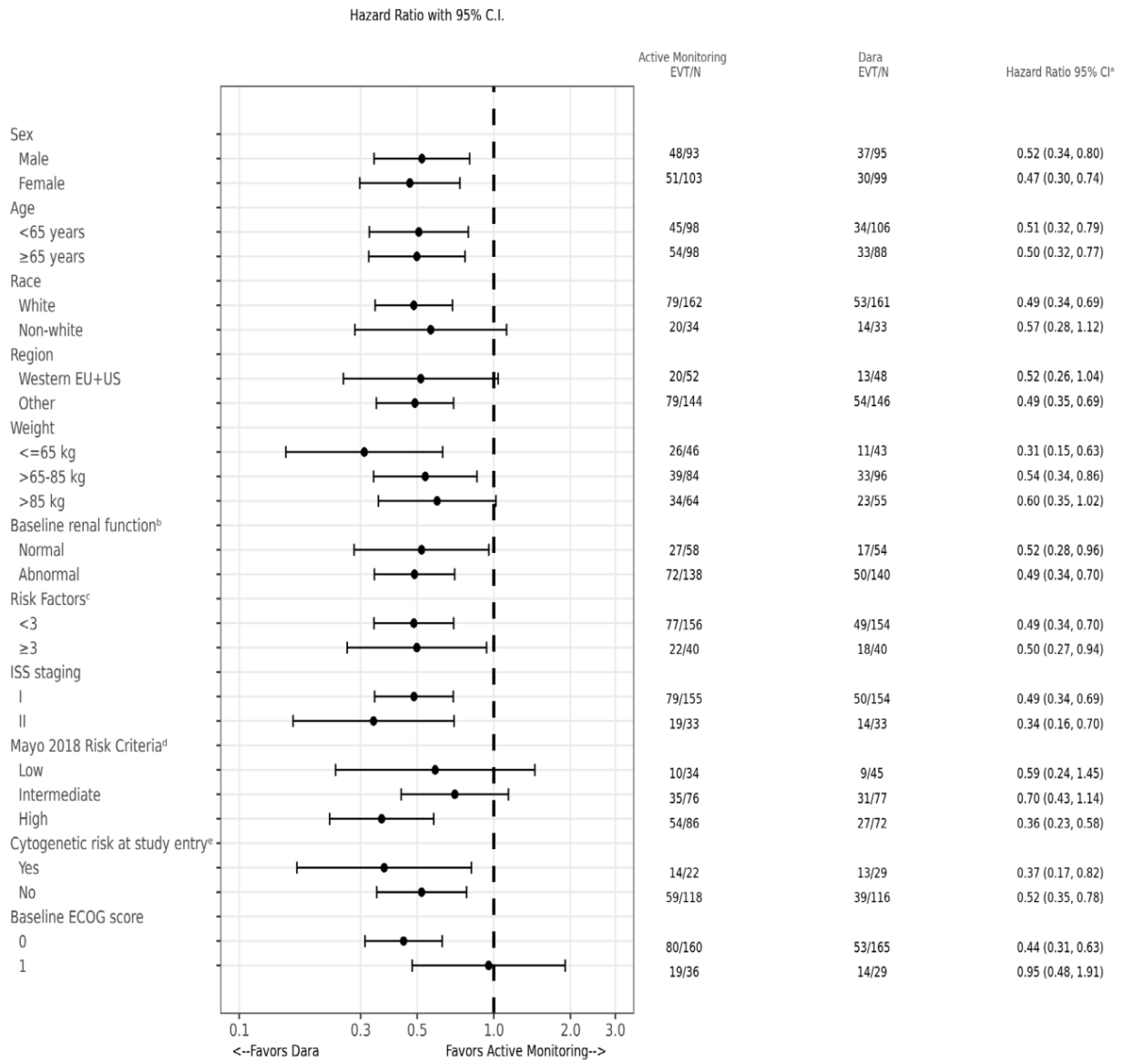


Figura A3. Análisis por subgrupos de la variable secundaria TRO basada en un algoritmo computarizado

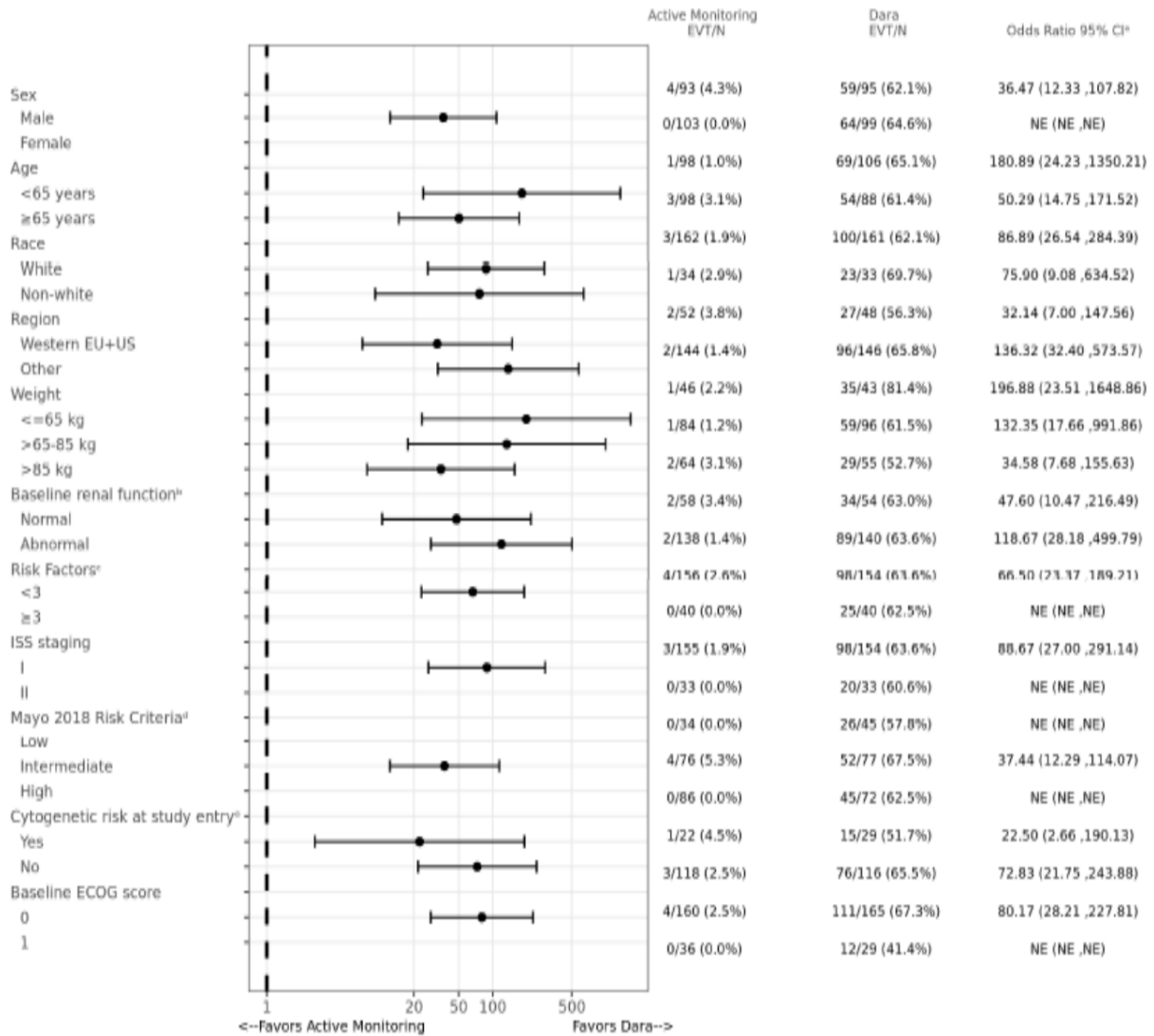
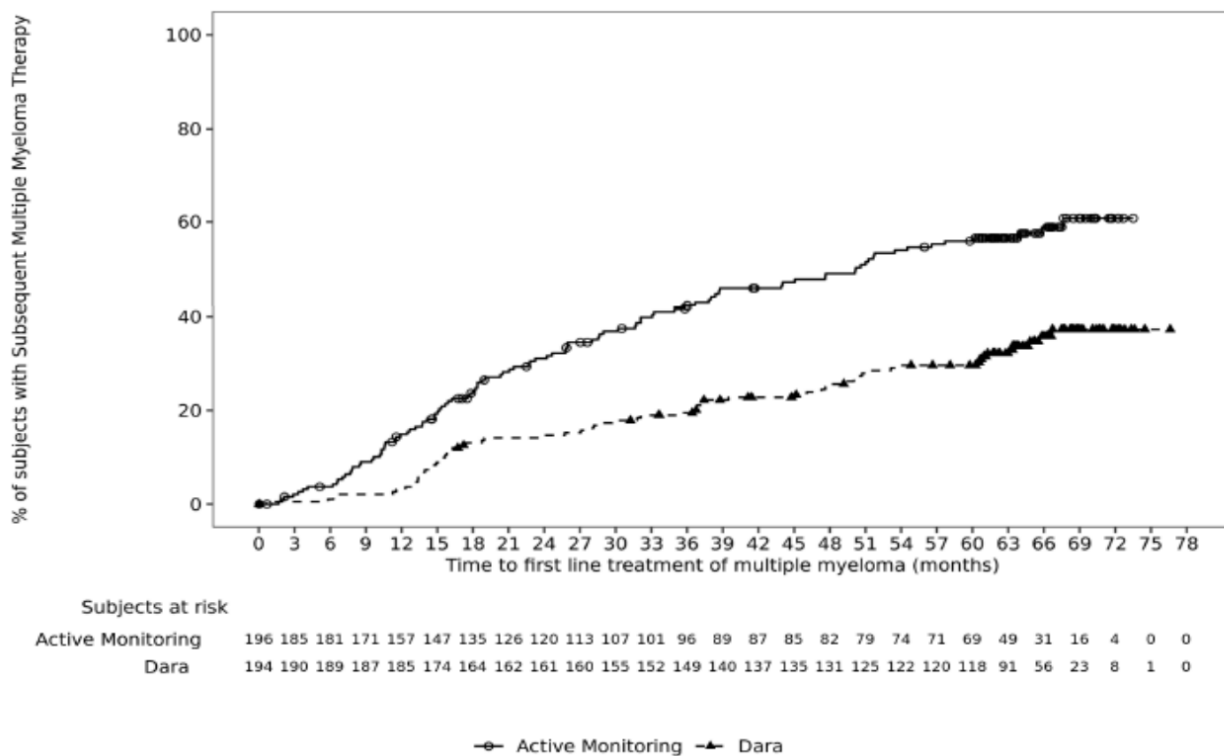


Figura A4. Curva Kaplan-Meier para la variable Tiempo hasta la primera línea de tratamiento frente al MM



Referencias

1. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Moreau P, Mateos MV, Zweegman S, et al. EHA-EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2025 Sep 1 [cited 2025 Sep 3];22(9):680–700. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41571-025-01041-x>
2. Thorsteinsdóttir S, Gíslason GK, Aspelund T, Rögnvaldsson S, Óskarsson JP, Sigurðardóttir G, et al. Prevalence of smoldering multiple myeloma based on nationwide screening. *Nat Med* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2025 Sep 7];29(2):467–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36747117/>
3. 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* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2025 Sep 7];15(12):e538–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25439696/>
4. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Jun 21 [cited 2025 Sep 11];356(25):2582–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17582068/>
5. Mateos MV, Kumar S, Dimopoulos MA, González-Calle V, Kastiris E, Hajek R, et al. International Myeloma Working Group risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM). *Blood Cancer J* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2025 Sep 4];10(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33067414/>
6. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos M V., Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2025 Sep 3];32(3):309–22. Available from: <https://www.annalsofoncology.org/action/showFullText?pii=S0923753420431692>
7. Grupo Español de Mieloma, PETHEMA. Guía de Mieloma Múltiple. 2021 [cited 2025 Sep 4]; Available from: https://www.fundacionpethema.es/sites/default/files/documentos/guides/GUÍA_MIELOMA%20MÚLTIPLE_PETHEMA_21ABRIL2021.pdf
8. Kumar SK, Anderson LD, Baljevic M, ξ ρ, Baz R, Cam pagnaro E, et al. NCCN Guidelines Version 2.2026 Multiple Myeloma NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion NCCN Guidelines Panel Disclosures ξ Bone marrow transplantation ‡ Hematology/ Hematologic Oncology ρ Internal medicine † Medical oncology ¥ Patient advocacy § Radiation oncology * Discussion section writing committee Continue. 2025 [cited 2025 Sep 3]; Available from: <https://www.nccn.org/home/member->
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Daratumumab.
10. Medicines Agency E. Committee for Orphan Medicinal Products Orphan Maintenance Assessment Report of an orphan medicinal product submitted for marketing authorisation application Darzalex (Daratumumab) Treatment of plasma cell myeloma. 2025 [cited 2025 Sep 11]; Available from: www.ema.europa.eu/contact
11. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency. Daratumumab (Darzalex) Assessment report. 2025 [cited 2025 Sep 3]; Available from: www.ema.europa.eu/contact
12. Dimopoulos MA, Voorhees PM, Schjesvold F, Cohen YC, Hungria V, Sandhu I, et al. Daratumumab or Active Monitoring for High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2025 May 8 [cited 2025 Sep 3];392(18):1777–88. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2409029>
13. Landgren CO, Chari A, Cohen YC, Spencer A, Voorhees P, Estell JA, et al. Daratumumab monotherapy for patients with intermediate-risk or high-risk smoldering multiple myeloma: a randomized, open-label, multicenter, phase



- 2 study (CENTAURUS). Leukemia [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2025 Sep 3];34(7):1840–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32024950/>
14. Lakshman A, Vincent Rajkumar S, Buadi FK, Binder M, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria. *Blood Cancer J* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2025 Sep 4];8(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29895887/>
 15. Rajkumar SV, Landgren O, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma. *Blood* [Internet]. 2015 May 14 [cited 2025 Sep 7];125(20):3069–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25838344/>
 16. Pérez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G, García-Sanz R, Mateos MV, De Coca AG, et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood* [Internet]. 2007 Oct 1 [cited 2025 Sep 7];110(7):2586–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17576818/>
 17. Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Therneau TM, Larson D, Benson J, et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood* [Internet]. 2008 Jan 15 [cited 2025 Sep 7];111(2):785–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17942755/>
 18. Medicines Agency E. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. 2023 [cited 2025 Sep 20]; Available from: www.ema.europa.eu/contact
 19. Sinha S, Vincent Rajkumar S, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Dispenzieri A, et al. Impact of dexamethasone responsiveness on long term outcome in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Br J Haematol* [Internet]. 2010 [cited 2025 Sep 20];148(6):853–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19958361/>
 20. Kervoëlen C, Ménoret E, Gomez-Bougie P, Bataille R, Godon C, Marionneau-Lambot S, et al. Dexamethasone-induced cell death is restricted to specific molecular subgroups of multiple myeloma. *Oncotarget* [Internet]. 2015 [cited 2025 Sep 20];6(29):26922–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26323097/>
 21. Alexanian R, Dimopoulos M. The treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 1994 Feb 17 [cited 2025 Sep 20];330(7):484–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8289856>
 22. Anderson KC, Landgren O, Arend RC, Chou J, Jacobs IA. Humanistic and economic impact of subcutaneous versus intravenous administration of oncology biologics. *Future Oncol* [Internet]. 2019 [cited 2025 Nov 6];15(28):3267–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31394933/>
 23. Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P, de la Rubia J, de Arriba F, Corral LL, et al. Lenalidomide plus Dexamethasone for High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2013 Aug 1 [cited 2025 Sep 3];369(5):438–47. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1300439>
 24. Mateos MV, Hernández MT, Salvador C, Rubia J de la, de Arriba F, López-Corral L, et al. Lenalidomide-dexamethasone versus observation in high-risk smoldering myeloma after 12 years of median follow-up time: A randomized, open-label study. *Eur J Cancer* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2025 Sep 3];174:243–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36067617/>
 25. Lonial S, Jacobus S, Fonseca R, Weiss M, Kumar S, Orlowski RZ, et al. Randomized trial of lenalidomide versus observation in smoldering multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2020 Apr 10 [cited 2025 Sep 3];38(11):1126–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31652094/>
 26. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Lenalidomida [Internet]. [cited 2025 Sep 20]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07391004/FT_07391004.html



27. Mateos MV, Martínez-López J, Rodríguez Otero P, González-Calle V, Gonzalez MS, Oriol A, et al. Curative Strategy for High-Risk Smoldering Myeloma: Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (KRd) Followed by Transplant, KRd Consolidation, and Rd Maintenance. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2024 Sep 20 [cited 2025 Sep 4];42(27):3247. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11404760/>
28. Kazandjian D, Hill E, Dew A, Morrison C, Roswarski J, Korde N, et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Followed by Lenalidomide Maintenance for Prevention of Symptomatic Multiple Myeloma in Patients With High-risk Smoldering Myeloma: A Phase 2 Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2025 Sep 7];7(11):1678–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34529025/>
29. Kumar SK, Alsina M, Laplant B, Badros AZ, Abdallah AO, Abonour R, et al. Fixed Duration Therapy with Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone for High Risk Smoldering Multiple Myeloma-Results of the Ascent Trial. *Blood* [Internet]. 2022 Nov 15 [cited 2025 Sep 21];140(Supplement 1):1830–2. Available from: <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2022-168930>
30. Van De Donk NWCJ, Usmani SZ. CD38 Antibodies in Multiple Myeloma: Mechanisms of Action and Modes of Resistance. *Front Immunol* [Internet]. 2018 Sep 20 [cited 2025 Sep 21];9(SEP). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30294326/>
31. Diamond B, Baughn L, Poorebrahim M, Poos AM, Lee H, Kaddoura M, et al. Biallelic antigen escape is a mechanism of resistance to anti-CD38 antibodies in multiple myeloma. *Blood* [Internet]. 2025 [cited 2025 Sep 21]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40493883/>
32. de Arriba de la Fuente F, Gironella Mesa M, Hernández García MT, Soler Campos JA, Herráez Rodríguez S, Moreno Belmonte MJ, et al. Unravelling Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma Treatment in Real-World Practice in Spain: The CARINAE Study. *Pharmaceuticals (Basel)* [Internet]. 2024 Oct 1 [cited 2025 Sep 21];17(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39458913/>
33. Michaleas S, Penninga E, Hovgaard D, Dalseg AM, Rosso A, Sarac SB, et al. EMA Review of Daratumumab (Darzalex) for the Treatment of Adult Patients Newly Diagnosed with Multiple Myeloma. *Oncologist* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2025 Sep 21];25(12):1067–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33026700/>

