

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-449/V1/08052026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de isatuximab (Sarclisa®) en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante autólogo de células madre

Fecha de publicación: 08 de mayo de 2026

En el momento actual este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

Índice

Introducción	1
Isatuximab (Sarclisa®) (17)(18)	5
Farmacología (17) (18)	5
Eficacia	6
ESTUDIO IMROZ (19)(18)	6
ESTUDIO DE SOPORTE TCD13983 (17) (18)	15
RESULTADOS (17) (18)	17
Seguridad	18
Discusión	19
Conclusión	23
Grupo de expertos	25
Anexo	26
Referencias	29

Introducción

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia hematológica de células B caracterizada por la proliferación clonal de células plasmáticas (CP) principalmente en la médula ósea (MO) o como masas extramedulares denominadas plasmocitomas. Las CP clonales del MM producen inmunoglobulinas patológicas o fragmentos de ellas, detectables en el suero o en la orina. La infiltración de CP anormales en la MO en muchos casos implica un fallo funcional de la misma provocando citopenias (anemia, leucopenia, trombopenia). Otras manifestaciones clínicas de la enfermedad constituyen la inmunoparesia, infecciones recurrentes, insuficiencia renal, dolor y destrucción ósea e hipercalcemia, ocasionando lesiones líticas y/o fracturas patológicas o el síndrome de hiperviscosidad dado el aumento de proteínas monoclonales en sangre, además de otras manifestaciones adicionales (1).



El MM constituye el 1-1,8% de todos los cánceres y es la segunda neoplasia hematológica más frecuente (10-18%) con una incidencia anual en el año 2022 en España de 5,8-8,2/100.000 habitantes años y una mortalidad de 3,3-5,2/100.000 habitantes/año. Según el informe de la Sociedad española de Oncología Médica (SEOM) del año 2024, la prevalencia total de MM en el año 2020 fue de 8925 en hombres y de 7382 en mujeres (2).

Los avances en el tratamiento con el uso de nuevos fármacos y el melfalán a altas dosis seguido de autotrasplante de progenitores hematopoyéticos (TAPH), y la mejoría de los cuidados de soporte, han permitido una mejoría en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes (8),(9),(10), (11). Los principales grupos de nuevos fármacos han sido los agentes inmunomoduladores (IMiDs), derivados de la talidomida (lenalidomida, pomalidomida), anticuerpos monoclonales (elotuzumab y daratumumab), inhibidores de la histona deacetilasa (panobinostat) y los inhibidores del proteasoma (IP) (bortezomib, carfilzomib, ixazomib); empleados en monoterapia o en combinación con corticosteroides con o sin fármacos clásicos (melfalán, ciclofosfamida, antraciclinas).

El fallo al tratamiento con IMiDs e IP implica un pronóstico infausto con supervivencias en torno a un año. Recientemente, con los avances en el conocimiento de la fisiopatología del MM, se han desarrollado nuevos fármacos, entre los cuales destacan; moléculas inhibitoras de vías de señalización intracelular (p38, PI3K/Akt/MTOR, IKK β), antagonistas de receptores de superficie y antígenos (FGFR3, TRAIL, CS1, IL-6), inhibidores de ciclinas/quinasas dependientes de ciclinas, inhibidores del plegamiento anómalo de proteínas e inhibidores de los mediadores de la enfermedad ósea mielomatosa (RANK ligando – denosumab, DKK1), medicamentos basados en terapia celular adoptiva con células T portadoras de un receptor de antígeno quimérico (CAR, por sus siglas en inglés, Chimeric Antigen Receptor), por ejemplo ciltacabtagen autoleucel o idecabtagen vicleucel; así como anticuerpos biespecíficos, entre los que se encuentran elranatamab, teclistamab y talquetamab (12).

En todos los pacientes con un diagnóstico de MM de novo (candidatos o no candidatos a TAPH), se debe considerar comenzar tratamiento únicamente, en aquellos con criterios de MM con indicación de terapéutica. Tener en cuenta, que aquellos pacientes con MM quiescente de alto riesgo pueden beneficiarse del inicio precoz de tratamiento y siempre que sea posible, se debe ofrecer al paciente la posibilidad de recibir tratamiento como parte de un ensayo clínico (4).

PACIENTES NO CANDIDATOS A TAPH; indicaciones según el Grupo de Estudio de Gammapatías Monoclonales de Castilla y León (GaMMCYL) (versión 5.3, 2025) (4)

En pacientes no candidatos a TAPH sobre todo, en aquellos de más de 80 años, con criterios de fragilidad y/o comorbilidades, se recomienda valorar individualmente el tratamiento. En pacientes de edad avanzada se recomienda realizar al menos una escala de valoración geriátrica para reconocer la fragilidad del paciente y determinar el tipo de tratamiento y el ajuste de dosis. Mediante esta valoración individual, se pretende diferenciar a los pacientes con un buen estado general, que pueden beneficiarse de un tratamiento estándar; de los vulnerables, que se beneficiarán de un tratamiento adaptado; y de los pacientes candidatos a recibir un tratamiento de muy baja intensidad o un tratamiento con fines sintomáticos/paliativos (4).

Los tratamientos recomendados por el GAMMCYL para el paciente de primera línea no candidato a TAPH están basados en las combinaciones con daratumumab, apoyándose en los resultados de eficacia y seguridad de los estudios MAIA (13) – ALC – YONE (14) y las guías de tratamiento EHA-EMN 2025 ESMO-EHA_MM_2021 (15), así como con los resultados de los ensayos clínicos relevantes.

Esquemas basados en cuadrupletes:

- **IVRd:** isatuximab, bortezomib, lenalidomida y dexametasona. Tratamiento priorizado basado en los resultados del ensayo IMROZ.

- DVRd: daratumumab, bortezomib, lenalidomida y dexametasona. Tratamiento priorizado basado en los resultados del ensayo CEPHEUS.

Esquemas basados en tripletes:

- DRd: daratumumab, lenalidomida y dexametasona: tratamiento priorizado. En el ensayo MAIA (13) se alcanzó una mediana de SLP muy superior al resto de los esquemas basados en tripletes, con un beneficio significativo en supervivencia global (SG).
- DVMP: daratumumab, bortezomib, melfalán y prednisona, recomendación basada en el ensayo ALCYONE (14), constituye una alternativa al esquema DRd.

Otras opciones de tratamiento:

- VRd: bortezomid, lenalidomida, y dexametasona, este tratamiento sería una alternativa solo en pacientes con un buen estado general, cuando los esquemas basados en daratumumab (DRd y DVMP) no estuvieran disponibles (15).
- VRd-Lite (16): puede tener una eficiencia equivalente a VRd, pero con mejor tolerancia, incluye mantenimiento con bortezomib s.c en pauta quincenal en todos los casos.
- DVMP optimizado (Estudio GEM-OPTIMAL): consiste en realizar un mantenimiento con daratumumab mensual añadiendo bortezomib s.c en pauta quincenal, tras finalizar el tratamiento con los 9 ciclos iniciales.
- Rd: lenalidomida y dexametasona. Constituye una opción a valorar en pacientes muy frágiles que tengan dificultades para acudir al hospital para la administración de la medicación.
- Ciclofosfamida-prednisona: constituye un tratamiento paliativo (ciclofosfamida 50 mg vo/24h, prednisona 50 mg vo/48h).

Los pacientes son evaluados antes de cada ciclo para valorar el tipo de respuesta de la enfermedad a la terapia y determinar las potenciales complicaciones relacionadas con la enfermedad y el tratamiento. El método para realizar dicha valoración depende del diagnóstico inicial de los pacientes y del grado de respuesta (4).

Los criterios de respuesta según el International Mieloma Working Group (IMWG)-2016 incluyen los criterios de respuesta IMWG (clásicos).

- Para calificar a un paciente de respuesta completa (RC) se requieren 3 condiciones: ausencia de cadenas monoclonales en suero y orina (comprobada por inmunofluorescencia), menos de 5% de CP en MO y desaparición de plasmocitomas de partes blandas (en caso de existir al diagnóstico).
- Una respuesta completa "estricta" (RCs) requiere los requisitos de remisión completa y adicionalmente cociente de cadenas ligeras (CCL) normal y ausencia de células clonales en MO por inmunohistoquímica (IHQ).
- Una muy buena respuesta parcial (MBRP) requiere un componente monoclonal (CM) sérico o urinario detectable por inmunofluorescencia (IF), pero no en electroforesis o una reducción mayor o igual del 90% en el CM sérico y $CM < 100 \text{ mg/24h}$. En pacientes cuya enfermedad sólo sea medible por CLL: disminución $\geq 90\%$ en la diferencia entre los niveles de CLL alterada vs no alterada con ratio persistentemente anormal.
- Una respuesta parcial (RP) implica una reducción $\geq 50\%$ - $< 90\%$ del CM sérico y reducción $\geq 90\%$ del CM urinario o $< 200 \text{ mg/24h}$. En pacientes cuya enfermedad sólo sea medible por CLL: disminución $\geq 50\%$ en la diferencia entre los niveles de CLL alterada vs no alterada con ratio persistentemente anormal y disminución del tamaño de plasmocitomas de partes blanda $\geq 50\%$ (si aplicable). Si el CM y las CLL no son

medibles, se requerirá una disminución $\geq 50\%$ de las CP, suponiendo que el porcentaje basal de CP es $\geq 30\%$.

- Una respuesta mínima (RM) implica una reducción $\geq 25\%$ pero $\leq 49\%$ del CM en suero y reducción del CM en orina de 24 horas entre el 50-89%, disminución del tamaño de plasmocitomas de partes blandas entre el 25-49% (si aplicable).
- Enfermedad estable (EE) todos los enfermos que no cumplen criterios de RC, MBRP, RP, RM o enfermedad progresiva (EP).

Los criterios de progresión/recaída incluyen criterios de progresión biológica, así como progresión significativa de la paraproteína, recaída desde RC y progresión clínica. No todas las categorías requieren iniciar una línea de tratamiento. La medición de la enfermedad residual medible o EMR se lleva a cabo mediante técnicas de alta resolución como citometría de flujo o secuenciación molecular de alta sensibilidad y técnicas de imagen como la tomografía por emisión de positrones [PET] o la tomografía computerizada [TC]. Cabe resaltar la necesidad en muchas ocasiones de tratamiento de soporte.

Evolución del tratamiento del mieloma en los últimos años en pacientes no candidatos a TAPH

- Ensayo clínico MMY3008 ("MAIA"; NCT02252172) (2015-2024) ensayo clínico fase III, abierto, randomizado (1:1); daratumumab, lenalidomida y dexametasona vs lenalidomida y dexametasona en pacientes con diagnóstico de novo de mieloma múltiple no candidatos a TAPH.
- Guías ESMO 2017: pacientes con diagnóstico de novo de mieloma múltiple no candidatos a TAPH, primeras opciones de tratamiento; bortezomib, melfalán, dexametasona o lenalidomida, dexametasona a dosis bajas o lenalidomida, dexametasona a dosis bajas y bortezomib.
- Ensayo clínico "CEPHEUS; NCT03652064" (2018-2024) ensayo clínico fase III, abierto, randomizado (1:1); bortezomib, lenalidomida y dexametasona vs bortezomib, lenalidomida, dexametasona y daratumumab en pacientes con diagnóstico de novo de mieloma múltiple no candidatos a TAPH. Este triplete era el tratamiento estándar aprobado como primera línea en el momento de inicio del estudio.
- Ensayo clínico EFC12522 ("IMROZ"; NCT03319667) (2017-2026) ensayo clínico fase III, abierto, randomizado (3:2); bortezomib, lenalidomida y dexametasona vs bortezomib, lenalidomida, dexametasona e isatuximab en pacientes con diagnóstico de novo de mieloma múltiple no candidatos a TAPH.
- Guía EHA-ESMO 2021: pacientes con diagnóstico de novo de mieloma múltiple no candidatos a TAPH, primeras opciones de tratamiento; daratumumab, lenalidomida y dexametaxona o daratumumab, bortezomib, melfalan, dexametasona.
- Guía GaMMCyL 2023 actualizada: pacientes con diagnóstico de novo de mieloma múltiple no candidatos a TAPH, primeras opciones de tratamiento; daratumumab, bortezomib, melfalán y prednisona o daratumumab, lenalidomida y dexametasona.
- Guías EHA-EMN 2025: en pacientes con diagnóstico de novo de mieloma múltiple no candidatos a TAPH, el tratamiento de primera línea ha evolucionado hacia el uso preferente de regímenes basados en anticuerpos anti-CD38 en combinación con esquemas que incluyen lenalidomida. En este contexto, las opciones recomendadas incluyen daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) como uno de los estándares de tratamiento, así como combinaciones cuádruples como daratumumab-bortezomib-lenalidomida-dexametasona (DVRd) o esquemas basados en isatuximab en combinación con VRd, en pacientes seleccionados.

- Guía PETHEMA 2025, los esquemas basados en lenalidomida y administrados de forma continua hasta progresión constituyen el pilar del tratamiento en pacientes no candidatos a TAPH priorizan los esquemas basados en lenalidomida y se consolida el papel de combinaciones como VRd como comparador relevante en este contexto, sobre el que se añaden anticuerpos anti-CD38.

Isatuximab (Sarclisa®) (17)(18)

Isatuximab en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona está autorizado en la Unión Europea para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple activo de reciente diagnóstico que no son candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH).

Se presenta en un concentrado para solución para perfusión de 20 mg/ml. Cada vial contiene 100 mg de isatuximab en 5 ml de concentrado (100 mg/5 ml) o 500 mg de isatuximab en 25 ml de concentrado (500 mg/25 ml). La dosis recomendada de isatuximab es 10 mg/kg de peso corporal administrado como perfusión intravenosa en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (IVRd).

Los esquemas de dosificación de isatuximab se proporcionan en las Tablas 1 y 2:

Tabla 1 (adaptada del EPAR): Pauta de dosificación de isatuximab en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona.

Ciclos	Pauta de dosificación
Ciclo 1 (ciclo de 42 días)	Días 1, 8, 15, 22, y 29
Ciclos 2 a 4 (ciclos de 42 días)	Días 1, 15, y 29 (cada 2 semanas)
Ciclos 5 a 17 (ciclos de 28 días)	Días 1 y 15 (cada 2 semanas)
Ciclos 18 y posteriores (ciclos de 28 días)	Días 1 (cada 4 semanas)

Cada ciclo de tratamiento consta de un periodo de 42 días del ciclo 1 al 4, y de un periodo de 28 días a partir del ciclo 5. El tratamiento se repite hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

En noviembre de 2024, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CMHP) emitió un dictamen positivo para isatuximab en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (IVRd) para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico no candidatos a TAPH.

Farmacología (17) (18)

Isatuximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 dirigido contra CD38 que se expresa en las CP, con una densidad de superficie particularmente alta en las células del MM. Sin embargo, los linfocitos B, los linfocitos T, y los linfocitos citolíticos naturales (NK) también pueden aumentar la expresión superficial de CD38 hasta niveles similares tras su activación. Los experimentos in vitro han demostrado que isatuximab actúa marcando las células que expresan CD38 para su eliminación inmunitaria dependiente de fragmento cristizable (Fc) a través de la citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos, la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ACP) y la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). Se ha demostrado que la actividad enzimática de CD38, que da lugar a la conversión extracelular de NAD⁺ en el factor inmunosupresor adenosina (ADO), es inhibida por isatuximab in vitro.

Eficacia

Los datos de eficacia de isatuximab provienen de un ensayo pivotal fase 3, EFC12522 (IMROZ) y de un estudio de apoyo de fase 1b/2 abierto (TCD13983) en pacientes con MM no candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas o sin intención de trasplante inmediato.

ESTUDIO IMROZ (19)(18)

El estudio IMROZ (N=446) es un ensayo fase 3, multicéntrico, aleatorizado (3:2), abierto con el objetivo principal de demostrar el beneficio de isatuximab en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona en la prolongación de la supervivencia libre de progresión (SLP) en comparación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona en pacientes de entre 18 y 80 años con MM no candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas o sin intención de trasplante inmediato.

Criterios de inclusión/exclusión

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico de MM, según los criterios del IMWG.
- Evidencia de enfermedad cuantificable:
 - Proteína monoclonal (M) sérica $\geq 1,0$ g/dL medida mediante inmunolectroforesis de proteínas en suero, y/o
 - Proteína M en orina ≥ 200 mg/24 horas medida mediante inmunolectroforesis de proteínas en orina, y/o
 - MM de cadenas ligeras libres en suero (sFLC) sin proteína M medible en suero u orina según los criterios anteriores (cadena ligera libre de inmunoglobulina en suero) ≥ 10 mg/dL y relación anormal de cadena ligera libre de inmunoglobulina kappa lambda en suero $< 0,26$ o $> 1,65$.
- Pacientes con diagnóstico reciente y no considerados para quimioterapia de dosis alta debido a: edad ≥ 65 años o < 65 años que presenten comorbilidades importantes que probablemente repercutan negativamente en la tolerabilidad de la quimioterapia a dosis altas y el trasplante de células madre hematopoyéticas (TAPH).
- El paciente ha firmado voluntariamente su consentimiento informado por escrito.

Criterios de inclusión para el cruce al brazo isatuximab, lenalidomida, dexametasona (IRd):

- Paciente con PE confirmada en el brazo control antes del cruce.
- Paciente no ha recibido ningún tratamiento anticanceroso adicional del brazo control.

Criterios de exclusión:

- Pacientes < 18 años (o mayoría de edad legal del país si la edad legal es > 18 años) y > 80 años.
- Diagnóstico de neuropatía periférica > 1 o de grado 1 con dolor.
- Diagnóstico de amiloidosis, gammapatía monoclonal de significado indeterminado o MM latente (MM con ausencia de daño orgánico o tisular final relacionado).
- Diagnóstico de enfermedad de Waldenström, u otras afecciones en las que esté presente la proteína M IgM en ausencia de una infiltración clonal de células plasmáticas con lesiones óseas líticas.

- Terapia sistémica previa o actual, o TAPH para MM, con la excepción de un uso de emergencia de un ciclo corto (equivalente a 40mg/día de dexametasona durante 4 días) de corticosteroides, si se completó en los 14 días previos a la aleatorización.
- Leucemia de células plasmáticas concomitante.
- Cualquier procedimiento mayor en los 14 días anteriores al inicio del tratamiento del estudio: plasmaféresis, cirugía mayor (la cifoplastia no se considera un procedimiento mayor), radioterapia (excepto si es con intención paliativa).
- ECOG PS >2.
- Parámetros de laboratorio anormales que puedan predecir vulnerabilidad por anemia, trombocitopenia, neutropenia, insuficiencia renal (aclaramiento <30 mL/min/1,73 m²) o hepático o hipercalcemia.
- Hipersensibilidad (o contraindicación) a dexametasona, histidina sacarosa (como base y sal hidrócloruro), boro, manitol y polisorbato 80 o cualquiera de los componentes del tratamiento del estudio que no puedan ser tratados con premedicación a base de esteroides o bloqueadores H₂, lo que impediría continuar con el tratamiento con estos agentes.
- Cualquiera de las siguientes condiciones dentro de los 6 meses previos a la aleatorización:
 - Bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado,
 - Hipertensión mal controlada,
 - Infarto de miocardio,
 - Angina de pecho grave/inestable,
 - Derivación coronaria o de arteria periférica,
 - Insuficiencia cardíaca congestiva clase III o IV según la NYHA (New York Heart Association),
 - Arritmias de grado ≥3,
 - Accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio.
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo <40%.
- Antecedente de cáncer. Se permite cáncer de piel tipo carcinoma basocelular o escamoso tratado adecuadamente, cáncer superficial de vejiga (pTis, pTa y pT1), cáncer de próstata de bajo riesgo o cualquier neoplasia in situ tras terapia curativa, así como cualquier otro cáncer para el cual se haya completado quimioterapia citotóxica ≥3 años antes de la inscripción y del que el paciente haya estado libre de enfermedad durante ≥3 años.
- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o enfermedad por VIH conocida que requiera tratamiento antiviral, o infección activa por hepatitis A, B o C.
- Síndrome de malabsorción o cualquier condición que pueda afectar significativamente la absorción de lenalidomida.
- Incapacidad o negativa para recibir tromboprofilaxis según la práctica clínica local.
- Cualquiera de las siguientes condiciones dentro de los 3 meses previos a la aleatorización: úlcera péptica resistente al tratamiento, esofagitis o gastritis erosiva, enfermedad intestinal infecciosa o inflamatoria, diverticulitis, embolismo pulmonar u otro evento tromboembólico no controlado.

- Cualquier condición médica aguda o crónica grave que pueda afectar la capacidad del paciente para participar en el estudio o interferir con la interpretación de los resultados (por ejemplo, infección sistémica a menos que se esté administrando tratamiento antiinfeccioso), o incapacidad del paciente para cumplir con los procedimientos del estudio.
- Mujeres embarazadas o en período de lactancia.
- Hombre o mujeres con potencial reproductivo que no estén dispuestos a prevenir un embarazo durante ≥ 4 semanas antes del inicio del tratamiento y durante al menos 28 días después de la interrupción de la lenalidomida del estudio, o durante 3 meses después de la interrupción de bortezomib, o 5 meses después de la interrupción del tratamiento con isatuximab, lo que ocurra más tarde.

Criterios de exclusión para el cruce al brazo IRd:

- Criterios de exclusión para el cruce son en gran parte similares a los criterios de exclusión para la entrada al estudio, cabe resaltar las siguientes diferencias:

Criterios de exclusión válidos para la entrada al estudio, pero no para el cruce:

- Edad ≥ 80 años.
- Neuropatía periférica de grado >1 o de grado 1 con dolor.
- Terapia sistémica previa o actual, o TAPH para MM, con la excepción del uso de emergencia de un curso corto (equivalente a dexametasona 40 mg/día durante 4 días) de corticosteroides, si se completó dentro de los 14 días previos a la aleatorización.
- Valores de laboratorio relacionados con el calcio sérico.

Criterios de exclusión no válidos para la entrada al estudio, pero obligatorios para el cruce:

- Umbral más flexible para el recuento de plaquetas ($<50 \times 10^9/L$, en lugar de $<70 \times 10^9/L$).
- Durante el estudio principal, discontinuación prematura de lenalidomida y dexametasona debido a un evento adverso (EA) relacionado ocurrido menos de 6 meses antes del inicio de la parte de cruce, retiro del consentimiento o por cualquier motivo distinto a la progresión de la enfermedad.

Tratamientos

Los participantes recibieron isatuximab, bortezomib, lenalidomida y dexametasona (IVRd) o bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRd) durante un periodo de inducción de 24 semanas (cuatro ciclos de 42 días), seguido de un tratamiento continuo en ciclos de 28 días con la combinación de isatuximab, lenalidomida y dexametasona (IRd) o lenalidomida y dexametasona (Rd). El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad, aparición de un evento adverso inaceptable o decisión del participante de interrumpir el tratamiento. Durante el tratamiento continuo, a los participantes del grupo Rd que presentaron progresión confirmada de la enfermedad (según evaluación del investigador) se les permitió cambiar al tratamiento con la combinación IRd.

Periodos de tratamiento

La administración del tratamiento consistió en un período de inducción y un periodo de tratamiento continuo. Se planificaron reducciones de dosis, omisiones, retrasos o interrupciones del tratamiento en caso de reacciones adversas relacionadas con el medicamento. Se monitorizaron las reacciones asociadas a la infusión (RAI) en los pacientes que recibían isatuximab.

Periodo de inducción

- Isatuximab (solo en el brazo IVRd): se administró por vía intravenosa (IV) a una dosis de 10 mg/kg los días 1, 8, 15, 22 y 29 del ciclo 1; a partir del ciclo 2, se administró los días 1, 15 y 29 de cada ciclo.
- Bortezomib: se administró por vía subcutánea (SC) a una dosis de 1,3 mg/m² los días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32 de cada ciclo.
- Lenalidomida: se administró por vía oral (VO) a una dosis de 25 mg/día (10 mg/día para pacientes con aclaramiento de creatinina [CrCl] ≥ 30 a < 60 ml/min) desde el día 1 al 14 y del día 22 al 35 de cada ciclo.
- Dexametasona IV: se administró a una dosis de 20 mg/día en los días de administración de isatuximab (en pacientes del brazo IVRd) y por vía oral en los demás casos:
 - Días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 15, 22, 23, 25, 26, 29, 30, 32 y 33 (brazos IVRd y VRd),
 - Si los pacientes tenían ≥ 75 años, la dexametasona se administró los días 1, 4, 8, 11, 15, 22, 25, 29 y 32 (brazos IVRd y VRd).

Periodo de tratamiento continuo

- Isatuximab IV (solo en brazo IVRd): se administró a una dosis de 10 mg/kg los días 1 y 15 de cada ciclo. A partir del ciclo 18 (contando desde el inicio del tratamiento de inducción), si el paciente seguía en el estudio, el esquema cambió a una administración cada 4 semanas.
- Lenalidomida VO: se administró a una dosis de 25 mg/día desde el día 1 al 21 (10 mg/día para pacientes con CrCl ≥ 30 a < 60 ml/min), con recomendaciones de modificación de dosis basadas en toxicidad. La última dosis usada en el período de inducción, si fue reducida por motivos de seguridad, se mantuvo en el tratamiento continuo a menos que se cumplieran criterios para aumentarla.
- Dexametasona IV: se administró a una dosis de 20 mg/día los días de administración de isatuximab (solo en el brazo IVRd), o por vía oral los días 1, 8, 15 y 22, con posibilidad de ajustar la dosis según toxicidad.

Cambio de tratamiento (cross-over)

La duración de cada ciclo fue de 28 días (4 semanas). El tratamiento con isatuximab + lenalidomida + dexametasona se mantuvo hasta la progresión de la enfermedad, evento adverso inaceptable o decisión del paciente de interrumpirlo. Durante este periodo se administraron los siguientes medicamentos:

- Isatuximab: 10 mg/kg IV los días 1, 8, 15 y 22 del ciclo 1, y luego 10 mg/kg los días 1 y 15 en los ciclos siguientes.
- Lenalidomida: 25 mg/día, o 10 mg/día para pacientes con CrCl ≥ 30 a < 60 ml/min (a menos que se hubiera reducido previamente por seguridad), desde el día 1 al 21 de cada ciclo.
- Dexametasona: 20 mg, administrada por vía IV los días de administración de isatuximab y por vía oral los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo, entre 15 y 30 minutos antes de isatuximab (no más de 60 minutos). La dexametasona se reincorporó si se había suspendido previamente por motivos distintos a la seguridad en los 6 meses previos al cruce, según el criterio del investigador.

Variables

La variable principal fue la supervivencia libre de progresión (SLP) y se definió como el tiempo transcurrido desde la fecha de aleatorización hasta la primera progresión documentada de la enfermedad (PE) o la muerte por cualquier causa, en función del evento que ocurriese primero.

La SLP se evaluó mediante mediciones de la proteína M y las cadenas ligeras libres en suero (CLLF) y valoración radiológica según los criterios del IMWG. Si los datos clínicos y biológicos en conjunto proporcionaban evidencia clara

de progresión clínica según el criterio del comité de revisión independiente (CRI), en ausencia de progresión radiológica o de la proteína M, el CRI podía considerar la progresión clínica como evento de SLP.

La cuantificación de la proteína M y de las CLLF se realizó el primer día de cada ciclo de tratamiento. Se realizó un estudio radiológico (radiografía simple, tomografía computarizada (TC) de cuerpo entero de dosis baja, TC por emisión de positrones o RM de haz ancho) a todos los participantes una vez al año y en cualquier momento durante el estudio si se encontraba clínicamente justificado.

Las variables secundarias clave incluyeron;

- La tasa de respuesta completa (RC), definida como la proporción de pacientes que presentaron una respuesta completa o respuesta completa estricta (RCE),
- La tasa de negatividad de la enfermedad mínima residual (EMR) para los participantes que presentaron una respuesta completa, definida como la proporción de pacientes con una RC en los cuales la medición de la EMR fue negativa,
- La tasa de respuesta parcial muy buena (RPMB) o mejor, definida como el tiempo transcurrido desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de la primera en que se objetiva PE determinada por el CRI siguiendo los criterios del Grupo Internacional de Trabajo del Mieloma (IMWG) o la fecha de fallecimiento por cualquier causa, lo que ocurriera primero,
- La supervivencia global (SG), definida como el tiempo desde la fecha de randomización hasta la muerte por cualquier causa, tasa de respuesta global (TRG).

Flujo de pacientes en el estudio IMROZ

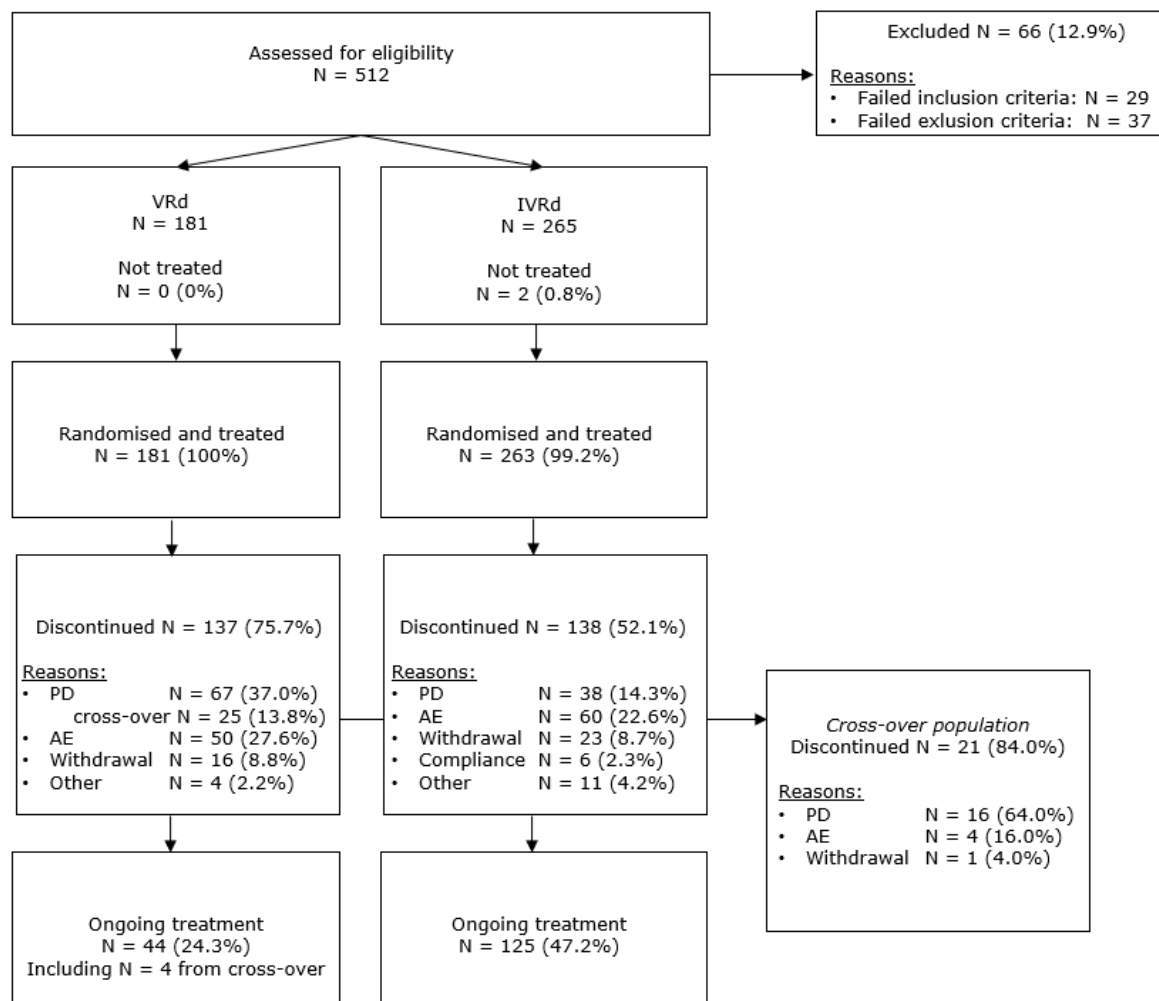


Figura 1. Diagrama CONSORT estudio IMROZ.

Poblaciones estudiadas

- Población por intención de tratar (ITT): incluye a todos los pacientes de la parte global del estudio que habían firmado el consentimiento informado y para quienes se confirmó la asignación con éxito de un número de aleatorización. Se consideró la población principal para la evaluación de todos los parámetros de eficacia.
- Población de seguridad: incluye a los pacientes de población por ITT que habían recibido al menos una dosis, o parte de una dosis, de los tratamientos del estudio. Fue la población principal para el análisis de todos los parámetros de seguridad.
- Población de cruce (cross-over): incluye a todos los pacientes del brazo VRd que cruzaron al tratamiento con isatuximab y recibieron al menos una dosis.
- Población con anticuerpos contra el fármaco (ADA): incluye a pacientes del brazo IVRd que pertenecen a la población de seguridad y de quienes se tomó al menos una muestra posterior al inicio del tratamiento, durante el periodo de tratamiento o seguimiento, que fuera adecuada para el análisis de ADA y proporcionará un resultado evaluable. Los pacientes del brazo VRd que cruzaron a recibir tratamiento con isatuximab se consideraron por separado.

	VRd (N=181)	IVRd (N=265)
Población aleatorizada	181 (100)	265 (100)
Población por intención de tratar	181 (100)	265 (100)
Población de cruce (crossover)	25 (13,8)	0
Población de seguridad	181	263
Población con anticuerpos contra el fármaco (ADA)	1	253

Aleatorización

Un total de 446 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:3 para los grupos VRd e IVRd respectivamente. La aleatorización se estratificó por país (China vs. no China), edad (<70 años vs. ≥70 años) y en función de la clasificación según el Sistema internacional de Estadificación Revisado (R-ISS): etapa I o II vs. III vs. no clasificado (en el caso en el que la hibridación fluorescente in situ [FISH] fue inconclusa, y la estratificación se terminó únicamente en función de lactato deshidrogenasa, albúmina y β2-microglobulina).

Análisis estadístico

Para realizar los análisis de eficacia se tuvieron en cuenta todos los pacientes aleatorizados independientemente de si recibieron o no el tratamiento asignado, es decir, se llevó a cabo un análisis por intención de tratar (ITT). La población de seguridad incluyó a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento del estudio. Para la variable principal, las comparaciones entre grupos se llevaron a cabo mediante una prueba log-rank estratificada, utilizando los mismos factores de estratificación de la aleatorización.

El nivel de significación en el análisis intermedio ($p=0,0074$) se calculó utilizando una función de gasto alfa de O'Brien-Fleming para controlar el error tipo I unilateral en un 2,5%, lo que resultó en el intervalo de confianza del 98,5% reportado para el análisis principal. El nivel de significación para el análisis intermedio de la supervivencia global fue de 0,0001, lo que dio lugar al intervalo de confianza reportado del 99,97%.

La mediana de supervivencia libre de progresión, la probabilidad de negatividad de la enfermedad mínima residual (EMR) y los intervalos de confianza correspondientes se calcularon mediante el método de Kaplan-Meier. Los hazard ratio se obtuvieron mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

Las variables secundarias clave se evaluaron mediante un procedimiento de prueba cerrada y una prueba estratificada y una prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel, con intervalos de confianza del 95%. Para la variable principal y las variables secundarias clave, se reportaron intervalos de confianza ajustados por multiplicidad, así como valores p bilaterales. Se llevó a cabo un análisis jerárquico de las principales variables secundarias con el fin de controlar la multiplicidad y mantener un nivel global de significación bilateral del 5%, incluyéndose en primer lugar, la proporción de pacientes que alcanzaron RC o RCE, en segundo la proporción de pacientes con EMR negativa y en tercero, la proporción de pacientes con RPMB o mejor. Para el resto de las variables secundarias, se reportaron intervalos de confianza del 95% sin control por multiplicidad.

Las variables continuas se resumieron mediante estadísticas descriptivas, y las variables categóricas y ordinales, como frecuencias y porcentajes. Los análisis de seguridad y la extensión del tratamiento del estudio se evaluaron según el tratamiento realmente recibido en la población de seguridad.

Resultados (18)(19)

Población: características basales

En el estudio IMROZ la media de edad era de 72 años (rango de 55 a 80), encontrándose la mayoría de pacientes (41%) en el rango etario de 70 a 74 años. El 46,9% eran mujeres y el 53,1% eran hombres; un 72,4% era de raza blanca, un 10,76% eran asiáticos, un 0,011% eran indios nativos americanos y un 0,01% eran de raza negra. El 89% de los pacientes presentaba un ECOG PS 0/1 y el 11% >1. Un 28,7% de los pacientes presentaba un filtrado glomerular <60 ml/min/1,73m² y un 0,05% presentaba afectación extramedular. Por último, un 16,6% presentaba alteraciones citogenéticas de alto riesgo, de los cuales el 37,0% presentaba una anomalía cromosómica 1q21+ (al menos 3 copias de 1q21).

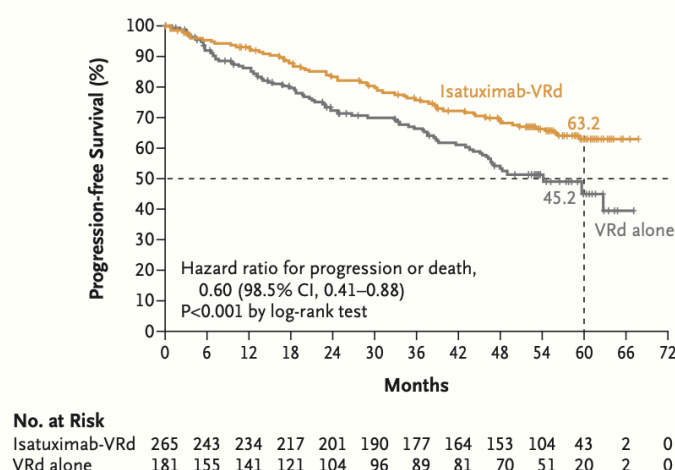
Resultados de la variable principal

Hasta la fecha de corte de los datos (26 de septiembre de 2023; fecha prevista de fin del ensayo 2026), el 47,2% de los pacientes en el grupo IVRd y el 24,3% de los del grupo VRd continuaban recibiendo tratamiento. Un total de 138 (52,1%) en el grupo de IVRd y 137 (75,7%) en el grupo VRd habían interrumpido el tratamiento, en su mayoría debido a eventos adversos o progresión de la enfermedad. Dos pacientes asignados aleatoriamente al grupo IRVd no recibieron el tratamiento del estudio, y 25 pacientes del grupo VRd cambiaron a la terapia IVRd. Entre los eventos adversos (EA) que contribuyeron a la interrupción definitiva del tratamiento, 8 (en el 3,0% de los pacientes del grupo IVRd) y 4 (en el 2,2% de los del grupo VRd) estuvieron relacionados con la enfermedad por COVID-19.

La mediana de la duración del tratamiento fue de 53,2 meses (rango 0,5 a 68,8) en el grupo IVRd y de 31,3 meses (rango 0,6 a 67,2) en el grupo VRd. La mediana del número de ciclos iniciados fue de 52 (rango de 1 a 69) y 29 (rango de 1 a 69) respectivamente. La mediana de intensidad relativa de dosis para isatuximab fue del 93,6%. La mediana de intensidad relativa de dosis para bortezomib fue del 90,3% en el grupo IVRd y del 86,7% en el grupo VRd; para lenalidomida, del 77,7% y 83,5%, respectivamente; y para dexametasona, del 81,6% y 79,3%, respectivamente.

La mediana de seguimiento fue de 59,7 meses (rango 56,0 a 63,2); se produjo la progresión de la enfermedad o muerte en 162 pacientes (84 de 265 [31,7%] en el grupo IVRd y 78 de 181 [43,1%] en el grupo VRd), la mediana de SLP en el brazo IVRd no se alcanzó, mientras que en el brazo VRd fue de 54,34 meses (HR: 0,596; IC 95%: 0,406-0,876; valor p unilateral=0,0005).

Figura 2. Estimación de Kaplan-Meier de la SLP para el brazo IVRd frente al brazo VRd basada en la evaluación de la enfermedad por el CRI en la población por intención de tratar, estudio IMROZ (EFC12522).



Los resultados en cuanto a la SLP evaluada por los investigadores fueron coherentes con los del análisis principal.

Tabla 1. Análisis principal. NC: no calculado.

	VRd (N=181)	IVRd (N=265)
Número (%) de eventos	78 (43,1)	84 (31,7)
Número (%) de pacientes censurados	103 (56,9)	181 (68,3)
Estimación Kaplan-Meier de la SLP cuartil 25% (IC 95%)	21,59 (15,310 a 33,544)	37,75 (29,503 a 48,033)
Mediana (IC 95%)	54,34 (45,207 a NC)	NC (NC a NC)
Cuartil 75% (IC 95%)	NC (NC a NC)	NC (NC a NC)
Test estratificado Log-Rank p-valor vs VRd	-	0,0005
Hazard ratio (HR) estratificado (IC 98,5154%) vs VRd	-	0,596 (0,406 to 0,876)
Probabilidad SLP (IC 95%)		
6 meses	0,919 (0,867 a 0,951)	0,953 (0,920 a 0,973)
12 meses	0,864 (0,803 a 0,908)	0,926 (0,886 a 0,952)
24 meses	0,722 (0,646 a 0,785)	0,837 (0,785 a 0,877)
48 meses	0,535 (0,451 a 0,613)	0,699 (0,637 a 0,753)
54 meses	0,503 (0,417 a 0,582)	0,666 (0,602 a 0,723)
60 meses	0,452 (0,356 a 0,542)	0,632 (0,562 a 0,694)
66 meses	0,395 (0,264 a 0,523)	0,632 (0,562 a 0,694)

En los análisis preespecificados por subgrupos sobre la SLP se observó un beneficio en la mayoría de los subgrupos, aunque el HR en el subgrupo con características citogenéticas de alto riesgo fue de 0,97 (IC 95% 0,48 a 1,96). El tiempo hasta la progresión de la enfermedad fue mayor en el grupo IVRd que en el grupo VRd hazard ratio 0,41 (IC 95% 0,29 a 0,60).

Resultados de las variables secundarias clave

La tasa de RC o mejor fue superior en el brazo IVRd frente a VRd (74,7% vs. 64,1%, $p=0,01$), con una mediana de la duración de la respuesta (DR) que no se alcanzó para IVRd y de 58,25 meses para el brazo VRd. Asimismo, la EMR entre los pacientes que presentaron una RC fue mayor en aquellos que recibieron tratamiento con IVRd (55,5% vs. 40,9%). El régimen IVRd también mostró un incremento en la tasa de RPMB o mejor, que alcanzó el 89,1% frente al 82,9%. Finalmente, tras esta mediana de seguimiento de 59,73 meses, la mediana de la SG no se alcanzó, habiendo fallecido un 26,0% de los pacientes del brazo IVRd y 32,6% de los pacientes del brazo VRd (HR=0,776; IC del 99,97%: 0,407 a 1,48).

Tabla 2. Resultados de las variables secundarias clave, estudio IMROZ (EFC12522).

Variable secundaria clave	IVRd	VRd
Tasa de RC	74,7%	64,1%
Tasa de EMR en paciente con RC	55,5%	40,9%
Tasa de RPMB o mejor	89,1%	82,9%

ESTUDIO DE SOPORTE TCD13983 (17) (18)

TCD13983 es un estudio abierto fase 1b/2 actualmente en curso sobre regímenes basados en isatuximab en pacientes con diagnóstico de novo de MM; compuesto de 3 partes, cada cual se encuentra reportada como un estudio independiente:

- TCD1383 VCDI: Isatuximab en combinación con ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona en pacientes con diagnóstico de novo de MM no elegibles para TAPH.
- TCD13983 IVRd Parte A: IVRd en pacientes con diagnóstico de novo de MM no elegibles para TAPH.
- TCD13983 IVRd Parte B: IVRd en pacientes con diagnóstico de novo de MM no elegibles para TAPH, o sin intención de TAPH como terapia inicial.

Criterios de inclusión/exclusión

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de novo de MM medible con al menos uno de los siguientes:
 - Proteína M sérica ≥ 1 g/dL (≥ 10 g/L).
 - Proteína M en orina 200 mg/24 horas.
 - Análisis de cadenas ligeras libres en suero (SFLC): valor de la cadena de suero implicada es ≥ 10 mg/dL (≥ 100 mg/L) y el cociente SFLC es anormal ($< 0,26$ o $> 1,65$).
- Pacientes con MM latente de riesgo muy elevado que cumplan los criterios del Grupo Internacional de Trabajo sobre Mieloma.
- Pacientes no candidatos a TAPH.
- Pacientes sin intención de TAPH inmediato por decisión del investigador son únicamente elegibles para la cohorte del IVRd parte B.

Criterios de exclusión:

- ECOG > 2 .
- Baja reserva de médula ósea.
- Función orgánica deficiente.

TCD1383 VCDI

Esta fase del estudio constaba de dos partes; la primera era una parte de escalada de dosis y la segunda una de expansión (no se reporta en este documento). En la parte 1, el escalado de dosis de isatuximab (5-10-20 mg/kg) se realizó según un diseño 3+3 y se determinó la dosis de isatuximab recomendada para los estudios de combinación.

La toxicidad limitante de la dosis (TLD) tuvo que producirse durante el ciclo 1 (periodo de observación de TLD). Las TLD hematológicas se definieron como: neutropenia de grado 4 que interfiere (omisión de dosis, retraso de dosis y reducción de dosis) con la administración de > 2 dosis de bortezomib o > 1 dosis de ciclofosfamida; neutropenia febril de grado 3 o 4 o infección neutropénica de grado 3 o 4; trombocitopenia de grado 3 asociada a hemorragia que requiere transfusión (grado 3 o 4) y/o que interfiere con la administración de > 2 dosis de bortezomib o > 1 dosis de ciclofosfamida; trombocitopenia de grado 4 que dure más de 7 días a pesar de la omisión de bortezomib o que interfiera con la administración de > 2 dosis de bortezomib o > 1 dosis de ciclofosfamida. Las TLD no hematológicas se definieron como: cualquier EA no hematológico que estuvieran en relación con el medicamento que se está evaluando en el ensayo clínico, excluyendo: fatiga grado 3, anomalías de laboratorio de grado ≥ 3 que mejoraran al menos a grado 2 en menos

de 1 semana, náuseas/vómitos/diarrea de grado 3 que respondieran a un tratamiento médico óptimo en un plazo de 48 horas, reacciones asociadas a la infusión atribuidas a isatuximab, retraso en el inicio del ciclo 2 > 14 días debido a anomalías de laboratorio o eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) y cualquier EA que el investigador y el patrocinador consideraran limitante de dosis, independientemente de su gravedad.

Se incluyeron un total de 13 pacientes en el nivel de dosis de 10 mg/kg y 4 pacientes en el nivel de dosis de 20 mg/kg; de los cuales, hubo 3 pacientes en cada nivel de dosis en la fase de escalada de dosis que fueron evaluables para TLD. Ningún paciente de la población evaluable para DLT presentó una, no se alcanzaron ni la dosis máxima administrada (MAD) ni la dosis máxima tolerada (MTD).

El titular de la autorización de comercialización declara que la dosis recomendada (DR) de 10 mg/kg se eligió basándose en modelos y simulaciones farmacocinética/farmacodinámicas (PK/PD) realizados para el estudio TCD11863.

Los análisis PK/PD realizados con los datos del estudio TCD11863, incluyendo simulaciones del ensayo y simulaciones de la proteína monoclonal sérica, mostraron una mayor tasa de respuesta objetiva (TRO) predicha y una mayor reducción de la proteína monoclonal a las 8 y 12 semanas con dosis ≥ 10 mg/kg. Sin embargo, el beneficio en cuanto al aumento de la TRO o la reducción de la proteína monoclonal en suero fue limitado al aumentar la dosis de isatuximab de 10 a 20 mg/kg administrado semanalmente durante 4 semanas (QWx4) y luego cada 2 semanas (Q2W). Por lo tanto, basándose en las simulaciones PK y los análisis PK/PD, se determinó que la dosis seleccionada para futuros estudios en combinación con isatuximab sería de 10 mg/kg una vez por semana durante 4 semanas (QWx4), seguida de 10 mg/kg cada dos semanas (Q2W).

TCD13983 IVRd Parte A y B

El objetivo principal del estudio complementario TCD13983 fue evaluar la eficacia preliminar (tasa RC) de IVRd según los criterios del IMWG en pacientes adultos con MM de nuevo diagnóstico no elegibles a trasplante de células madre hematopoyéticas (TAPH) (partes A y B) o sin intención de TAPH inmediato (parte B). La inclusión en la cohorte IVRd parte B se inició una vez finalizada la inclusión en la cohorte IVRd parte A. El criterio de valoración principal fue la tasa de RC (RC o RCE) utilizando los criterios de respuesta del IMWG basados en los valores de laboratorio locales. Entre otros, la EMR (al menos 10^{-5}), la tasa de RG, la DR y la SLP fueron criterios de evaluación secundarios.

En las partes A y B del estudio, el régimen IVRd fue similar al del estudio EFC12522. Se informan los datos de eficacia para los participantes del estudio hasta la fecha de corte del 5 de abril de 2021 para la parte A y del 28 de enero de 2022 para la parte B. En total, 73 participantes fueron incluidos y tratados en ambas partes del estudio IVRd (parte A, n=27 y parte B, n=46). Todos los pacientes de ambas partes recibieron la dosis de 10mg/kg semanal cada 2 semanas (QW/Q2W).

En la parte A, desde mayo de 2017 hasta abril 2018, 26 (96,3%) participantes fueron incluidos en los análisis de eficacia. En la fecha de corte del análisis primario, de los 27 participantes tratados, 13 (48,1%) interrumpieron el tratamiento, siendo la causa más común un evento adverso (AE), (7 participantes), incluyendo 1 EA que llevó a la muerte y se consideró relacionado con lenalidomida y dexametasona durante el periodo de tratamiento.

En la parte B, desde marzo de 2019 hasta enero de 2020, un total de 46 participantes con MM de nuevo diagnóstico recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio: isatuximab 10mg/kg IV en combinación con VRd, y 45 (97,8%) fueron incluidos en los análisis de eficacia. En la fecha de corte del análisis primario, de los 18 (39,1%) participantes que interrumpieron el tratamiento, las causas más comunes fueron EA (8 participantes), progresión de la enfermedad (4 participantes) y 2 retiradas de consentimiento informado.

Población; características basales

En la parte A, los participantes tenían una edad media de 71,0 años (rango de 63 a 77 años), con 7 (25,9%) participantes ≥ 75 años y dos tercios eran mujeres (66,7%). La mayoría tenía un ECOG de 0 a 1 (92,6%) al inicio del tratamiento. Se objetivó un ISS I en 8 (29,6%) pacientes, estadio II en 17 (63,0%) y estadio III en 2 (7,4%) pacientes. 3 pacientes presentaban

alteraciones citogenéticas de alto riesgo según los criterios del IMWG (1 con del. 17p y 2 con t[4;14]). Adicionalmente, 9 pacientes (33,3%) presentaban ganancia 1q21, incluyendo un paciente con presencia asociada de t(4;14).

En la parte B, los participantes tenían una edad media de 70,0 años (rango: 49 a 87 años), con 8 (17,4%) participantes ≥ 75 años (4 participantes ≥ 80 años). Todos los participantes tenían un ECOG 0-1, con la excepción de 1 (2,2%). 52,2% eran mujeres. Los pacientes presentaron un ISS estadio I en 22 (47,8%), estadio II en 20 (43,3%) y estadio III en 4 (8,7%). 2 pacientes (4,3%) presentaban plasmocitoma de tejido blando al inicio y 8 (17,4%) citogenética de alto riesgo según el IMWG; 4 con del. 17q y 4 con t(4;14). Mas pacientes fueron positivos para ganancia 1q21; 16 (34,8%), incluyendo 3 pacientes con t(4;14) asociado y 2 pacientes con del.17p asociado.

13 pacientes elegibles para TAPH pero sin intención inmediata del mismo fueron incluidos en la parte B del estudio. Su edad media era de 57 años (rango 49-71), incluyendo 9 pacientes ≤ 65 años y 1 paciente de 71 años. Los pacientes presentaban factores de riesgo clínico o biológico: edad < 65 años (9 pacientes), estadio ISS I (9 pacientes: 69,2%), II (3 pacientes: 23,1%) y III (1 paciente, 7,7%), plasmocitoma positivo al inicio (4 pacientes), criterios citogenéticos de alto riesgo incluyendo anormalidad 1q21 (5). La exposición media fue de 114,93 semanas (rango 3,9-114,3).

RESULTADOS (17) (18)

Resultados y estimaciones partes A Y B

En la parte A, la tasa de RC/RCE fue de 38,5% (RC n=7 [26,9%], RCE n=3 [11,5%]). La tasa de respuesta global (TRG) fue del 100% con tasa de respuesta parcial muy buena (RPMB) o mejor en 14 (31,1%) y respuesta parcial (RP) en 1 (3,8%). De los 22 (84,6%) con al menos una muestra para valorar EMR, 12 (46,2%) fueron negativos para EMR a un nivel de sensibilidad 10^{-5} . Un total de 7 (26,9%) pacientes presentaron RC/RCE y negatividad para EMR a una sensibilidad de 10^{-5} combinando métodos de NGF y NGS, lo que representa el 70,0% de los pacientes. La duración media de seguimiento fue de 35,83 meses y la duración media de la respuesta fue de 34,43 meses (rango 2,1-44,7 meses). Se produjeron eventos de SLP en 6 pacientes (23,1%) con un seguimiento medio de 37,90 meses (rango 4,6-47,0 meses). El número de pacientes censurados fue 20 (76,9%) y la media estimada de SLP no fue calculable.

En la parte B, la tasa de RC/RCE fue del 53,3% (24 de 45 pacientes). En total, 17 (37,8%) pacientes alcanzaron una RC, 7 (15,6%) una RCE. La TRO fue del 97,8% (n=44) con 17 (37,8%) pacientes con RPMB o mejor y 3 (6,7%) una RP. Un total de 24 participantes con al menos una muestra para EMR (n=35) lograron negatividad para EMR (combinando NGF y NGS), a un nivel de sensibilidad 10^{-5} . En pacientes con una mejor respuesta objetiva (MRO) de RC o RCE utilizando la respuesta ajustada, 20 de 45 (44,4% de la población evaluable) tuvieron negatividad para EMR a 10^{-5} combinando ambos métodos, representando el 74,1% de los pacientes con RC/RCE ajustada (20 de 27). La duración media de seguimiento fue de 25,26 meses y la duración media de la respuesta no fue calculable. Se produjeron eventos de SLP en 10 pacientes (22,2%) y la media de meses de SLP no fue calculable (no alcanzada).

La eficacia de 13 participantes elegibles para TAPH sin intención como terapia inicial se presentó por separado. La TRG para estos pacientes durante el tratamiento del estudio (antes de cualquier TAPH) fue del 100%, con una tasa de RC/RCE ajustada del 46,2% y tasa de RPMB del 38,5%. 3 participantes (23,1%) tuvieron negatividad para EMR a 10^{-5} por NGS y una TRO de RC o mejor. 2 (15,4%) participantes tuvieron un evento de SLP: progresión de la enfermedad después de 10 ciclos y una muerte (no relacionada con la enfermedad ni el tratamiento) que ocurrió aproximadamente 14 meses después del TAPH, mientras el paciente seguía libre de recaída. Desde la última fecha de corte, no se han reportado nuevos eventos de SLP para esta cohorte. En total, 7 (53,8%) participantes procedieron a movilización de células madre. 4 (30,8%) se sometieron a TAPH tras la interrupción del tratamiento en la parte B del estudio. Antes de ser trasplantados, 2 participantes tenían una TRO de RP y 2 tenían una BRO ajustada de RPMB o RC, respectivamente.

Datos adicionales de respuesta completa ajustada con el estudio Hydrashift para corregir interferencias en la inmunofijación, y datos de los 13 pacientes sin intención de TAPH como terapia inicial se resumen en la tabla siguiente.

Tabla 2. Comparación de parámetros de eficacia en EFC12522 y TCD13983.

	EFC12522 IVRd (n = 265)	TCD13983 Parte A+B (n = 71)	TCD13983 sin intención de TCHM (n = 13)
RC y RCE	198 (74,7%)	45 (63,4%) Ajustada	7 (53,8%) Ajustada
EMR neg (10 ⁻⁵) ratio*	154 (58,1%)	40 (56,3%)	4 (30,8%)

EMR negativa (1 in 10-5) medida mediante NGS.

Seguridad

La información acerca de la seguridad se basa en la evidencia generada en el estudio pivotal EFC12522 (IMROZ; N = 263) y en el estudio de soporte TCD13983 (Parte A: N=27; Parte B: N=46).

Datos de seguridad estudio pivotal EFC12522

La frecuencia global de EA fue similar en ambas ramas del estudio (99,6% con IVRd y 98,3% con VRd) y aunque hubo más EA de grado ≥ 3 con IVRd (91,6% vs 84,0%), la distribución de EA graves relacionados con el tratamiento estuvo equilibrada con ambos abordajes terapéuticos (33,1% vs 32,0%).

Los EA globalmente más frecuentes fueron la toxicidad hematológica, las infecciones, la toxicidad digestiva y la neuropatía periférica sensitiva. La adición de isatuximab a VRd aumenta la frecuencia global de trombopenia (95,4% vs 84,5%) y neutropenia (87,5% vs 80,1%), especialmente neutropenia de grado ≥ 3 (54,4% vs 37,0%); así como el riesgo de complicaciones infecciosas (44,9% vs 38,1%), sobre todo neumonía (30,0% vs 19,3%) y COVID-19 (29,7% vs 20,4%). Sin embargo, la incidencia de toxicidad digestiva o neuropatía periférica sensitiva no variaban en exceso entre ambas ramas de tratamiento. La incidencia de segundas neoplasias primarias fue superior con IVRd para tumores sólidos (8,4% vs 4,4%), mientras que fue la misma en cuanto a neoplasias hematológicas (1,1% vs 1,1%). En cuanto a los eventos adversos grado ≥ 3 más frecuentes cabe destacar la neutropenia (54,4% IVRd vs 37,0% VRd), trombopenia (30,0% vs 27,6%), neumonía (20,2% vs 12,7%), cataratas (15,6% vs 11,0%), COVID-19 (8,7% vs 6,6%), diarrea (7,6% vs 8,3%) y neuropatía periférica (7,2% vs 6,1%). La incidencia de infección de grado ≥ 3 fue relativamente similar en ambos grupos de tratamiento (44,9% IVRd vs 38,1% VRd).

Mientras que la mortalidad relacionada con EA fue superior con IVRd (11,0% vs 5,5%), siendo la infección la causa principal (6,5% con IVRd vs 3,9% con VRd); la incidencia de discontinuación definitiva del estudio en relación con EA fue del 22,8% con IVRd frente al 26,0% con VRd.

Mortalidad

En el estudio pivotal EFC12522 durante el tratamiento se reportaron un total de 29 muertes (11,0%) en el grupo de tratamiento con IVRd y 9 (5,0%) en el grupo de tratamiento con VRd, constituyendo las causas más frecuentes neumonía, sepsis o segundos tumores primarios. En el estudio de soporte en la parte A se reportaron 2 muertes (1 durante el tratamiento) y en la parte B se reportaron 7 (4 durante el tratamiento).

Inmunogenicidad

Un total de 253 de los 263 pacientes del grupo IVRd y 25 pacientes de los pacientes cross-over fueron evaluables para la valoración de presencia de anticuerpos antifármaco (ADA). 22 (8,7%) de los 253 pacientes evaluables tuvieron respuesta de ADA inducida por el tratamiento. De los 22 pacientes, se consideró que 21 tenían una respuesta transitoria y 1, una

respuesta indeterminada. Además, entre los pacientes con ADA inducida por el tratamiento, 13 tuvieron una respuesta neutralizante, lo que dio lugar a una incidencia de anticuerpos neutralizantes (NAb) del 5,1% (12 respuestas de NAb transitorias y 1 indeterminada) y 5 tuvieron una respuesta no concluyente. No se observó ningún efecto aparente del resultado ADA positivo sobre la eficacia ni aparentemente la seguridad.

Subgrupos especiales

En los subgrupos por edad, el perfil de seguridad fue similar, excepto en el caso de los eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAEs) mortales, que no se notificaron en pacientes menores de 65 años, pero sí en el 10,7% de los pacientes de 65-74 años y en el 13,2% de los pacientes de 75 años o más. Se reportó una mayor tasa de segundos tumores primarios en varones tratados con isatuximab (24,5% vs 12,5%).

Datos de seguridad estudio de soporte TCD13983

Los EAETs más frecuentemente reportados ($\geq 20\%$ para todos los grados) en los grupos VRd e IVRd respectivamente fueron: diarrea (110 [21,1%] y 218 [31,5%]), neuropatía sensorial periférica (140 [26,9%] y 218 [31,5%]), estreñimiento (84 [16,1%] y 162 [23,4%]), neutropenia (952 [10,0%] y 151 [21,8%]) y reacciones relacionadas con la infusión (2 [0,4%] y 145 [21,0%]).

Discusión

El estudio pivotal EFC12522 es un ensayo fase 3, randomizado, abierto, que compara IVRd frente a VRd en pacientes no candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos debido a su edad (≥ 65 años) o comorbilidades. Se aleatorizaron 444 pacientes (IVRd: 263; VRd: 181) y durante la fase de tratamiento continuo, en la que ya no se administraba bortezomib (V), a los pacientes del grupo VRd se les permitió cruzar del brazo Rd al brazo IRd tras quedar confirmada la progresión de la enfermedad (por un comité de expertos independiente del promotor) y/o la resolución de cualquier evento adverso atribuible al tratamiento con VRd. La adopción de esta medida se basó en consideraciones éticas; sin embargo, complica la interpretación de los datos de supervivencia global (SG) y de segunda progresión (SLP2). Un total de 25 pacientes (13,8%) cruzaron al brazo IRd. Aun así, el diseño del estudio pivotal se considera aceptable. La elección de la supervivencia libre de progresión (SLP) o muerte como variable principal se considera adecuada debido al largo tiempo de SG esperado en pacientes con MM en primera línea de tratamiento, así como estipula la Escala de Magnitud del Beneficio Clínico de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO-MCBS) (20). Para la SLP, el efecto del tratamiento de interés en esta evaluación incluye los eventos de progresión independientemente de si los pacientes recibieron un nuevo tratamiento anti-mieloma antes de la progresión (no fueron censurados por este motivo).

El tamaño muestral se calculó en función de la variable principal y el HR objetivo fue 0,64, lo que corresponde a una mejora de la mediana real de SLP de 40 meses a 62,5 meses. La aleatorización y los factores de estratificación se consideraron adecuados. En general, los métodos estadísticos descritos en el plan de análisis estadístico fueron aceptables. Para tener en cuenta el *cross over* de pacientes del brazo comparador al brazo de tratamiento (tras progresión con VRd), se utilizaron los métodos RPSFT (Rank Preserving Structural Failure Time) e IPCW (Inverse Probability of Censoring Weighting). Estos métodos no estaban preespecificados en el SAP, y adicionalmente se aplicó debido a solicitud por parte de las agencias regulatorias, el enfoque en “dos etapas”.

Se realizaron enmiendas al estudio EFC12522; en junio de 2020 se modificaron los requerimientos de censura para el análisis de SLP, en noviembre de 2021 se redefinieron PFS2, la tasa de RPMB o mejor, la tasa de RC, TRG y la DR y se añadieron análisis intermedios adicionales de SG coincidiendo con los de SLP. En septiembre de 2023 se añadió un tercer análisis intermedio de SLP con análisis concomitante de SG con un 85% de los datos disponibles.

Aunque los cambios en un estudio abierto en curso no se consideran lo ideal, parece que los resultados del estudio se mantuvieron en gran medida constantes: no se modificó la definición del criterio principal y los cambios en los criterios secundarios fueron menores, sin dificultar la interpretación de los datos. El titular de la autorización de la comercialización proporcionó el número de pacientes incluidos en cada brazo antes de cada enmienda: 168 pacientes

en el brazo IVRd y 119 en el brazo VRd en el protocolo inicial; todos los pacientes (265 IVRd y 181 VRd) estaban ya incluidos al momento de la enmienda 2. Los cambios realizados parecen haberse basado en información externa y no en datos internos del ensayo. Se señaló que la enmienda 3 del protocolo permitía considerar la progresión clínica como evento de progresión, aunque esta opción no se aplicó en la práctica.

Dado que la inclusión de nuevos análisis intermedios de SLP se realizó cuando el estudio ya estaba avanzado, es difícil descartar completamente que esta enmienda no se basara en datos observados en un ensayo abierto. Es importante entender si el análisis final (basado en 222 eventos) habría conducido a la misma conclusión. Aunque esto no puede responderse directamente con los datos observados, un ejercicio de simulación bajo diversas suposiciones (conservadoras) sugiere que la conclusión de un efecto favorable para IVRd se mantendría en el análisis final de SLP.

El estudio de soporte TCD13983, incluyó 73 participantes en total (Parte A: 27; Parte B: 46). Trece de los 46 participantes en la Parte B eran pacientes sin intención inmediata de recibir trasplante autólogo, por lo que no son comparables a la población del estudio EFC12522. Por tanto, los datos de apoyo proceden de 60 pacientes en total, distribuidos entre ambas partes.

El diseño de ambos estudios fue similar, salvo por el método de infusión (según peso en EFC12522; volumen fijo en TCD13983) y el esquema de administración tras la fase de inducción (cada 2 semanas en ciclos 5-17 y luego cada 4 semanas en EFC12522; cada 4 semanas en TCD13983).

Ambos estudios incluyeron pacientes con MM activo según los criterios IMWG, aunque TCD13983 incluyó también un pequeño porcentaje de pacientes con mieloma latente de muy alto riesgo (8/71; 11,0%), aunque la indicación de las guías de tratamiento para este subgrupo de pacientes es la inclusión directa de los mismos en un ensayo clínico fase 3. En conjunto, las diferencias son pequeñas y se considera que TCD13983 apoya la indicación propuesta.

En el estudio pivotal EFC12522, un total de 512 participantes fueron evaluados para su elegibilidad. De ellos, 181 fueron aleatorizados y tratados con VRd, y 263 fueron aleatorizados y tratados con IVRd. A fecha de corte del 26 de septiembre de 2023, la tasa de discontinuación fue mucho mayor en el brazo VRd (75,7%) que en el brazo IVRd (52,1%), permaneciendo en tratamiento 44 pacientes (24,3%) en el brazo VRd y 125 pacientes (47,2%) en el brazo IVRd, lo que podría ser indicativo de un efecto terapéutico positivo de isatuximab.

Cabe señalar que 4 de los 44 pacientes del brazo VRd cruzaron para recibir isatuximab + Rd durante la fase de tratamiento continuo. De los 67 pacientes con progresión en el brazo Rd, 42 finalmente no cruzaron al brazo IRd. El cruce no era obligatorio según el protocolo, y se realizó a discreción del CRI. Cinco de estos 42 pacientes progresaron durante la fase de inducción, en cuyo caso el protocolo no permite el cruce. Para 32 de los 37 pacientes restantes se registró el tratamiento anti-mieloma posterior. Más de la mitad recibieron un anticuerpo anti-CD38 (daratumumab n = 13; isatuximab n = 4).

En el segundo análisis intermedio, con un 75% de la información disponible, se alcanzó el objetivo primario de SLP. El estudio mostró una mejora significativa en la SLP para IVRd frente a VRd: HR = 0,596 (IC 98,5%: 0,406 a 0,876), con una mediana de seguimiento de 59,73 meses. El valor de p unilateral de 0,0005 cumplió el umbral predefinido de 0,008620. La mediana de SLP fue de 54,34 meses en el brazo VRd y no se alcanzó en el brazo IVRd.

En la curva de Kaplan-Meier, el brazo IVRd se separa del brazo VRd aproximadamente a los 5 meses del inicio del tratamiento. A partir de ahí, el brazo IVRd permanece por encima del VRd (lo que indica menor riesgo de progresión) durante todo el estudio, con una separación mayor hacia el final (descenso más pronunciado en VRd que en IVRd). Esto sugiere que los pacientes en IVRd permanecen libres de progresión durante más tiempo, lo cual se considera clínicamente relevante.

El titular de la autorización de comercialización aportó una descripción de los motivos de censura, mostrando que aproximadamente el 20% de los pacientes en ambos brazos se perdieron en el seguimiento, definido como ausencia de evaluación en al menos 13 semanas.

Se realizaron varios análisis de sensibilidad para la SLP con definiciones ligeramente distintas. Algunos de estos análisis evaluaron el efecto del tratamiento sin censurar a los pacientes que recibieron nueva medicación anti-mieloma. Solo se identificaron tres eventos adicionales en este análisis, menos de lo esperado. El titular de la autorización indicó que el número de pacientes que continuaron siendo evaluados por el CRI tras recibir nuevo tratamiento era bajo, ya que la mayoría fueron considerados como progresión por el investigador antes de iniciar una nueva terapia, y por tanto se calificaron como fuera del seguimiento y no se necesitaba la evaluación independiente del CRI en esos casos. Dado que no es posible hacer un seguimiento centralizado posterior a la progresión, por lo que la estimación del efecto del tratamiento en este contexto seguirá siendo incierta.

Todos los análisis por subgrupos de SLP indican un efecto positivo del tratamiento con IVRd en comparación con VRd. Sin embargo, en pacientes con citogenética de alto riesgo, el impacto positivo de isatuximab fue menos evidente: HR = 0,971 (IC 95%: 0,481 a 1,96), probablemente debido al bajo número de pacientes en este subgrupo.

La SLP fue respaldada por las variables secundarias:

- Tasa de respuesta completa (CR + sCR): 74,7% (IC 95%: 0,69 a 0,80) en IVRd frente a 64,1% (IC 95%: 0,57 a 0,71) en VRd (p unilateral = 0,008; p bilateral = 0,0160).
- Tasa de CR con enfermedad mínima residual negativa (EMR[-]): 55,5% (IC 95%: 0,49 a 0,62) en IVRd frente a 40,9% (IC 95%: 0,34 a 0,48) en VRd (p bilateral = 0,0026).
- Tasa de RPMB o mejor: alta en ambos grupos (89,1% en IVRd vs. 82,9% en VRd), sin diferencias significativas.
- Tasa de respuesta global (ORR): similar en ambos brazos (IVRd: 91,3%; VRd: 92,3%).

Dado que no hubo diferencia estadísticamente significativa en RPMB o mejor, el análisis de SG, que estaba jerárquicamente subordinado, no se consideró interpretable.

Los datos de SG eran considerados inmaduros en el momento del análisis intermedio: 26,0% y 32,6% de eventos acumulados en los brazos IVRd y VRd respectivamente (63% de información total). HR = 0,776 (IC 99,97%: 0,407 a 1,48); valor p= 0,076. La mediana de SG no se alcanzó en ninguno de los brazos. Las curvas de Kaplan-Meier de SG mayoritariamente se solaparon. Durante los primeros 6 meses, la curva de VRd estuvo ligeramente por encima de IVRd, tras lo cual ambas se superponen. Esto se atribuye a un mayor número de muertes durante el tratamiento en el brazo IVRd. Hacia el final del seguimiento, la curva de IVRd se sitúa ligeramente por encima.

El cruce del brazo Rd al brazo IRd pudo haber influido en los datos de SG. El titular realizó análisis de SG ajustados por el cruce. Estos análisis mostraron un efecto algo menor para IVRd; RPSFT: HR = 0,839 (IC 95%: 0,588 a 1,199) e IPCW: HR = 0,834 (IC 95%: 0,583 a 1,193). El titular explicó por qué el efecto del tratamiento, una vez ajustado por el cruce, se estimó como más débil que en el análisis primario de SG, y realizó también un análisis en dos etapas, con y sin recensura. Dado el bajo número de muertes durante el periodo de cruce (2 muertes), se concluyó que no existe una señal clara de que el cruce al brazo IRd fuese perjudicial.

En conjunto, se requiere una mayor madurez de los datos para emitir una conclusión definitiva sobre la SG. El CHMP de la EMA, ha recomendado que el titular aporte los datos actualizados de SG en el próximo análisis intermedio (Q3 2025) y el análisis final (Q4 2027).

Cabe resaltar que el tratamiento de primera línea en pacientes con diagnóstico de novo de mieloma múltiple ha variado en los últimos años, siendo actualmente los regímenes basados en daratumumab (DRd, DVMP y DVRd) o el esquema VRd algunas de las principales opciones terapéuticas. No obstante, estos regímenes no representaban necesariamente

el estándar de tratamiento en el momento de inicio del estudio IMROZ. Tanto daratumumab como isatuximab tienen como objetivo principal su utilización en primera línea de tratamiento en pacientes con diagnóstico de novo de mieloma múltiple no candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. En la actualidad no se disponen de comparaciones directas entre los fármacos daratumumab e isatuximab, por lo que cualquier aproximación comparativa entre estudios debe considerarse indirecta y exploratoria, con las importantes limitaciones inherentes.

En cuanto a las características basales de los estudios, MAIA incluyó un total de 737 pacientes, ALCYONE incluyó 700 pacientes, IMROZ contó con una población de 446 pacientes y CEPHEUS incluyó un total de 395 pacientes. La edad mediana fue similar en los estudios (73 años en MAIA, 72 años en IMROZ, 71 en ALCYONE y 70 años en CEPHEUS), si bien ALCYONE incluyó una población más amplia en términos de edad (hasta 93 años) y CEPHEUS no incluyó pacientes mayores de 80 años. No obstante, MAIA incluyó una mayor proporción de pacientes de edad avanzada, con un 43,6% ≥ 75 años frente al 32% en el estudio ALCYONE y el 28% en el estudio IMROZ, mientras que en CEPHEUS más de la mitad de los pacientes (55%) tenían ≥ 70 años. El estudio IMROZ consideraba a un paciente por encima de 65 años como no candidato a trasplante. Sin embargo, este hecho no va en línea con la práctica clínica habitual ni con la recomendación de la guía EHA/EMN 2025 que refleja que se debe valorar el TAPH como prioritario hasta los 70 años.

En todas las poblaciones, la mayoría de los pacientes presentaban un buen estado funcional (ECOG ≤ 2) y se excluyeron pacientes con un estado funcional ECOG ≥ 3 , lo que indica que los resultados no son aplicables a pacientes más frágiles o con peor estado general. En el estudio IMROZ y ALCYONE, el 46,4% y el 25,1% tenían un ECOG 0, el 42,3% y el 50,3% tenían un ECOG 1 y el 10,9% y el 24,6% tenían un ECOG 2. En el estudio MAIA, todos los pacientes presentaban un ECOG ≤ 2 , aunque no se especifica la distribución exacta, mientras que en CEPHEUS el 36% presentaban ECOG 0, el 52,3% ECOG 1 y el 11,7% ECOG 2. La distribución por estadio según los criterios R-ISS fue comparable entre ambos. En todos se incluyeron pacientes con citogenética de alto riesgo (del(17p), t(4;14), t(14;16)), 5%, 9% y 2% en el estudio IMROZ respectivamente, si bien no se reportaron porcentajes específicos en el estudio MAIA, ALCYONE ni CEPHEUS.

En cuanto al diseño, tanto MAIA como ALCYONE y CEPHEUS fueron estudios 1:1 (DRd vs Rd, DVMP vs VMP y DVRd vs VRd), mientras que IMROZ utilizó una asignación 3:2 (IVRd vs VRd), lo que aumenta la exposición al tratamiento experimental en el segundo estudio. Por último, tanto ALCYONE como IMROZ utilizaron un régimen de tratamiento más intenso (cuádruple terapia), al igual que CEPHEUS. En IMROZ y MAIA se requirió enfermedad medible según los criterios del IMWG como criterio de inclusión y para evaluar respuesta, mientras que en ALCYONE únicamente se exigía para evaluar la respuesta.

La variable principal fue la misma en los tres estudios principales (IMROZ, MAIA Y ALCYONE), supervivencia libre de progresión (SLP), definida como el tiempo transcurrido desde la fecha de aleatorización hasta la primera progresión documentada de la enfermedad (PE) o la muerte por cualquier causa, en función del evento que ocurriese primero. En el estudio CEPHEUS, la variable principal fue la tasa de negatividad de enfermedad mínima residual (EMR), lo que supone una diferencia relevante en el diseño respecto a los estudios anteriores. Por último, resaltar que CEPHEUS y ALCYONE incluyen un porcentaje significativo de población con trasplante postpuesto, mientras que en MAIA e IMROZ se realizaron en poblaciones exclusivamente no elegibles a trasplante.

Aunque los estudios no son directamente comparables debido a diferencias en su diseño, población y esquemas terapéuticos, resulta relevante integrar sus principales características y resultados de eficacia. Con respecto al estudio MAIA, con una mediana de seguimiento de 28 meses, el análisis primario de la SLP mostró una mejoría en el grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd; la mediana de SLP no se había alcanzado en el grupo de DRd y fue de 31,9 meses en el grupo de Rd (HR=0,56; IC del 95%: 0,43; 0,73; $p < 0,0001$), lo que representa una reducción del 44% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en pacientes tratados con DRd. Los resultados de un análisis actualizado de la SLP tras una mediana de seguimiento de 64 meses continuaron mostrando una mejoría de la SLP en los pacientes del grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd. La mediana de la SLP fue de 61,9 meses en el grupo de DRd y de 34,4 meses en el grupo de Rd (HR=0,55; IC del 95%: 0,45; 0,67).

Para el estudio ALCYONE, con una mediana de seguimiento de 16,5 meses, el análisis principal de la SLP mostró una mejoría en el grupo de DVMP en comparación con el grupo de VMP; la mediana de SLP no se había alcanzado en el grupo de DVMP y fue de 18,1 meses en el grupo de VMP (HR=0,5; IC del 95%: 0,38; 0,65; $p < 0,0001$). Los resultados de un análisis actualizado de la SLP tras una mediana de seguimiento de 40 meses continuaron mostrando una mejoría de la SLP en los pacientes del grupo de DVMP en comparación con el grupo de VMP. La mediana de la SLP fue de 36,4 meses en el grupo de DVMP y de 19,3 meses en el grupo de VMP (HR=0,42, IC del 95%: 0,34; 0,51; $p < 0,0001$), lo que representa una reducción del 58% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en pacientes tratados con DVMP.

En el estudio CEPHEUS, con una mediana de seguimiento de 22,3 meses, el análisis principal de la EMR demostró una mejora en la tasa de EMR negativa total para los pacientes que alcanzaron la RC o mejor en el grupo DVRd en comparación con el grupo VRd. Las tasas de negatividad de la ERM globales fueron del 53,3 % (IC del 95 %: 46,1; 60,4) en el grupo de DVRd y 35,4 % (IC del 95 %: 28,7; 42,4) en el grupo de VRd (odds ratio [DVRd frente a VRd] 2,07 con IC del 95 %: 1,38; 3,10; $p=0,0004$).

En cuanto a la conveniencia existen diferencias significativas entre los esquemas basados en daratumumab vs IVRD para esta población de pacientes: DVRd es el único cuádruplete con administración subcutánea, frente a IVRd cuya administración es intravenosa.

En conjunto, los estudios disponibles confirman que incorporar un anticuerpo anti-CD38 mejora de forma consistente la profundidad de respuesta, la negatividad de EMR y la SLP en primera línea. Hay que considerar que los estudios MAIA, ALCYONE y CEPHEUS se encuentran completados mientras que el estudio IMROZ continúa, y que no se dispone de comparaciones directas o indirectas que permitan establecer la superioridad o inferioridad de un tratamiento frente a otro, como se ha comentado con anterioridad.

El registro de eventos adversos reportado en el ensayo IMROZ tanto con IVRd como con VRd, está en el rango de lo esperable en base a las toxicidades conocidas de los fármacos que componen estos esquemas y de lo reportado con esquemas similares en estudios previos. No obstante, se ha observado una mayor incidencia de determinados eventos adversos, en concreto infecciones respiratorias (neumonía), neutropenia y la aparición de segundos tumores primarios. Estos hallazgos respaldan la necesidad de una vigilancia clínica estrecha, especialmente en poblaciones con mayor susceptibilidad.

A pesar del incremento observado en la frecuencia de eventos adversos de grado ≥ 3 y en la mortalidad durante el periodo de tratamiento, dichos resultados deben contextualizarse con el beneficio clínico demostrado por el tratamiento. Adicionalmente, las diferencias encontradas por edad y sexo en la incidencia de reacciones adversas apoyan la necesidad de una evaluación individualizada del riesgo-beneficio en cada paciente.

Conclusión

Isatuximab se ha autorizado en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante autólogo de células madre. Esta autorización se fundamenta en los datos del estudio pivotal EFC12522 (IMROZ) y del estudio de soporte TCD13983.

La adición de isatuximab a VRd en el estudio IMROZ ha demostrado una superioridad estadísticamente significativa en la SLP; tras una mediana de seguimiento de 59,73 meses, la mediana de SLP en el brazo IVRd no se alcanzó, mientras que en el brazo VRd fue de 54,34 meses (HR: 0,596; IC 95%: 0,406-0,876; valor p unilateral=0,0005). En lo referente a las variables secundarias clave, la RC o RCE fue del 74,7% vs. 64,1% ($p=0,01$). La mediana de la DR no se alcanzó para IVRd y fue de 58,25 meses para el brazo VRd. La tasa de EMR que presentaron una respuesta completa fue del 55,5% vs. 40,9% ($p=0,003$) y EMR negativa sostenida ≥ 12 meses del 46,8% vs. 24,3%. Por el momento, los datos de SG no son concluyentes; no se alcanzó la mediana de SG en ninguno de los grupos de tratamiento, y el 26% de los pacientes del brazo IVRd y el 32,6% de los pacientes del brazo VRd habían fallecido (HR=0,776; IC del 99,97%: 0,407 a 1,48).

El perfil de seguridad de los brazos con y sin isatuximab se resumen en una frecuencia de eventos adversos graves de 70,7% vs. 67,4%, interrupción definitiva por EA 22,8% vs. 26,0%, frecuencia de infecciones de grado ≥ 3 de 44,9% vs. 38,1%, y una frecuencia de segundos tumores sólidos (EA de especial interés) de 8,4% vs. 4,4%. Los eventos de grado 5 durante el tratamiento fueron del 11,0% vs. 5,5%, principalmente por infecciones (incluido COVID-19: 3,0% vs 1,1%).

La eficacia del régimen se considera robusta y consistente en los distintos subgrupos analizados, aunque con un efecto menos pronunciado en pacientes con citogenética de alto riesgo. En conjunto, IVRd proporciona una mejora clínica relevante en eficacia (SLP y profundidad de respuesta) con un perfil de seguridad manejable, constituyendo una opción de tratamiento eficaz en primera línea para pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante.

La indicación propuesta se limita a pacientes no candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, sin aceptarse su extrapolación a pacientes sin intención de trasplante. En este contexto, la combinación IVRd representa una opción terapéutica eficaz en primera línea para pacientes con mieloma múltiple no candidatos a trasplante, si bien se necesitan datos a mayor largo plazo una vez estén disponibles los datos definitivos del estudio.

Su administración debe basarse en una evaluación individualizada del perfil de riesgo de cada paciente, con el objetivo de optimizar la relación beneficio-riesgo y garantizar un uso seguro y adecuado del régimen terapéutico.

En la actualidad, para pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, las principales opciones terapéuticas recomendadas en primera línea incluyen combinaciones basadas en Rd con agentes anti-CD38 (DRd) y esquemas triples o cuádruples con VRd, con o sin un anticuerpo monoclonal anti-CD38 (DVRd e IVRd). Aunque el régimen IVRd ha mostrado beneficio clínico frente a VRd en el ensayo IMROZ, no existen comparaciones directas ni indirectas formales que permitan establecer la superioridad o inferioridad de IVRD frente a otros regímenes con daratumumab u otros anticuerpos anti-CD38 en la misma línea de tratamiento. En comparación con DVMP, régimen que ha demostrado beneficio clínico frente a VMP en pacientes no candidatos a trasplante, IVRd se diferencia por basarse en lenalidomida en lugar de melfalán. A pesar de que DVMP se encuentre autorizado para esta indicación, los esquemas basados en lenalidomida se consideran más alineados con la práctica clínica actual, caracterizada por el uso predominante de esquemas continuos hasta progresión y sin agentes alquilantes, e IVRd se ajusta mejor a este paradigma terapéutico. Con la evidencia vigente disponible, DVRd e IVRd se posicionan al mismo nivel dada la similitud entre las poblaciones de ambos estudios (IMROZ y CEPHEUS); siendo la estrategia basada en cuádrupletes la opción preferente acorde a las últimas actualizaciones de las guías y en base a sus respectivos resultados de eficacia y seguridad, y la elección del tratamiento inicial se debe basar en la evidencia disponible de eficacia, seguridad, experiencia clínica y criterios individuales del paciente, a la espera de estudios comparativos directos entre las diferentes opciones terapéuticas.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Alberto M. Borobia Pérez. Jefe de Servicio Farmacología Clínica. Hospital Universitario La Paz. Universidad Autónoma de Madrid.

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), Agrupación Española de Entidades de Lucha Contra la Leucemia y Enfermedades de la Sangre (AELCLÉS) 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	DVRd	VRd	DRd	DVMP	IVRd
Presentación	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 (diferentes presentaciones) Dexametasona 1 - 40 mg comprimidos (diferentes presentaciones)	Bortezomib 3,5 mg polvo para solución inyectable (diferentes presentaciones) Lenalidomida 5 – 25 mg cápsulas duras (diferentes presentaciones) Dexametasona 1 - 40 mg comprimidos (diferentes presentaciones)	Daratumumab (Darzalex®) 1.800 mg solución inyectable 15 mL Lenalidomida 5 – 25 mg cápsulas duras (diferentes presentaciones) 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) Melfalan 50 mg polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión	Isatuximab (Sarclisa®) 100 mg/5 mL y 500 mg/25 mL solución para perfusión Bortezomib 3,5 mg polvo para solución inyectable (diferentes presentaciones) Lenalidomida 5–25 mg cápsulas duras Dexametasona 1–40 mg comprimidos (diferentes presentaciones)
Posología	Ciclos 1-8 (21 días): Daratumumab 1.800 mg sc semanal (semanas 1-6) y cada tres semanas (semanas 7-24). Bortezomib 1,3 mg/m ² sc días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo Lenalidomida 25 mg oral los días 1 a 14 de cada ciclo Dexametasona 20 mg oral o iv días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, y 12 de cada ciclo Ciclos 9 en adelante (28 días): Daratumumab 1.800 mg sc mensual Lenalidomida 25 mg oral los días 1 a 21 de cada ciclo Dexametasona 40 mg oral o iv días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo	Ciclos 1-8 (21 días): Bortezomib 1,3 mg/m ² sc días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo Lenalidomida 25 mg oral los días 1 a 14 de cada ciclo Dexametasona 20 mg oral o iv días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, y 12 de cada ciclo Ciclos 9 en adelante (28 días): Lenalidomida 25 mg oral los días 1 a 21 de cada ciclo Dexametasona 40 mg oral o iv días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo	Daratumumab 1.800 mg sc semanal (semanas 1-8), quincenal (semanas 9-24) y mensual de la semana 25 en adelante Lenalidomida 25 mg oral los días 1 a 21 de cada ciclo Dexametasona 40 mg oral o iv días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo Los ciclos son de 28 días de duración	Daratumumab 1.800 mg sc semanal (semanas 1-6), cada tres semanas (semanas 7-54) y mensual de la semana 55 en adelante Bortezomib 1,3 mg/m ² sc dos veces a la semana en las semanas 1, 2, 4 y 5 del primer ciclo y una vez a la semana las semanas 1, 2, 4 y 5 durante 8 ciclos mas Melfalan 9 mg/m ² oral días 1-4 de cada ciclo durante 9 ciclos Prednisona 60 mg/m ² oral o iv días 1-4 de cada ciclo durante 9 ciclos Los primeros 9 ciclos son de 6 semanas de duración	Ciclos de 28 días Isatuximab 10 mg/kg IV: - Semanal ciclos 1–2 - Cada 2 semanas a partir del ciclo 3 Bortezomib 1,3 mg/m ² SC: días 1, 4, 8 y 11 Lenalidomida 25 mg VO: días 1–21 Dexametasona: - 40 mg VO o IV semanal (<75 años) - 20 mg semanal (≥75 años)

Indicación aprobada en FT o no	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Efectos adversos	Muy frecuentes: Neutropenia, trombocitopenia, anemia, linfopenia, neumonía, Covid-19, hipocalemia y diarrea. Frecuentes: leucopenia, neuropatía sensorial periférica, síncope, debilidad muscular, fatiga, hipotensión, embolismo pulmonar, cataratas y aumento de ALT.	Muy frecuentes: Neutropenia, trombocitopenia, anemia y linfopenia Frecuentes: Leucopenia, Covid-19, neuropatía sensorial periférica, síncope, hipocalemia, debilidad muscular, diarrea, fatiga, hipertensión, embolismo pulmonar, cataratas y aumento de ALT	Muy frecuentes: Anemia, leucopenia, neutropenia, linfopenia, cataratas, hipocalemia y neumonía. Frecuentes: Trombocitopenia, diarrea, fatiga, astenia, hipertensión, hiperglucemia y embolismo pulmonar.	Muy frecuentes: Neutropenia, trombocitopenia, anemia, neumonía, hipocalemia, hiponatremia y neuropatía periférica sensorial. Frecuentes: Leucopenia, linfopenia, diarrea, fatiga y hemorragias.	Muy frecuentes: Neutropenia, trombocitopenia, anemia, linfopenia, infecciones respiratorias, diarrea, náuseas, hipertensión, reacciones relacionadas con la perfusión. Frecuentes: Fatiga, neuropatía periférica, edema periférico, hipocalemia, hiponatremia, astenia, infecciones víricas.
Conveniencia	Requiere administración en hospital de día durante todo el tratamiento Administración SC (en el caso de daratumumab de duración aproximada 3-5 minutos), con ventaja logística frente a esquemas IV	Requiere administración en hospital de día durante los primeros 8 ciclos, después oral	Requiere administración en hospital de día durante todo el tratamiento Administración SC (en el caso de daratumumab de duración aproximada 3-5 minutos), con ventaja logística frente a esquemas IV	Requiere administración en hospital de día durante todo el tratamiento Administración SC (en el caso de daratumumab de duración aproximada 3-5 minutos), con ventaja logística frente a esquemas IV	Requiere administración en hospital de día debido a la perfusión intravenosa de isatuximab, especialmente en ciclos iniciales. Manejo ambulatorio posterior según tolerancia y pauta de VRd.

Tabla A2. Resultados del estudio principal.

Variable evaluada en el estudio	VRd	IVRd	HR Diferencia Riesgo Absoluto	p
SLP o muerte (supervivencia libre de progresión o mortalidad)	54,34	NA	HR 0,596 IC 98,5154% (0,41-0,88)	0,005
SG Supervivencia Global	72,3%	66,3%	HR 0,78 IC 99,97% (0,41-1,48)	

Referencias

1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538–48.
2. Las cifras del cáncer en España 2024. 2024.
3. Epidemiología @ Www.Contraelcancer.Es.
4. Sociedad Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia. *Hematogüía Mieloma 2025. Versión 5.3.* Castilla y León: Sociedad Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia; 2025.
5. Greipp PR, Miguel JS, Dune BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3412–20.
6. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: A report from international myeloma working group. *J Clin Oncol.* 2015;33(26):2863–9.
7. Kyle RA, Child JA, Anderson K, Barlogie B, Bataille R, Bensinger W, et al. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol.* 2003;121(5):749–57.
8. International Agency for Research on Cancer (IARC) [Internet]. Lyon (France): World Health Organization; [cited 2026 Feb 4]. About IARC. Available from: https://www.iarc.who.int/cards_page/about-iarc/.
9. WHO Classification of Tumours Online [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, World Health Organization; [cited 2026 Feb 4]. Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/welcome/>.
10. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood.* 2008;111(5):2516–20.
11. Kristinsson SY, Landgren O, Dickman PW, Derolf ÅR, Björkholm M. Patterns of survival in multiple myeloma: A population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. *J Clin Oncol.* 2007;25(15):1993–9.
12. Kumar SK, Dimopoulos MA, Kastritis E, Terpos E, Nahi H, Goldschmidt H, et al. Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: A multicenter IMWG study. *Leukemia.* 2017;31(11):2443–8.
13. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375(14):1319–31.
14. Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med.* 2018;378(6):518–28.
15. 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.* 2025;22(9):680-700. doi:10.1038/s41571-025-01041-x.
16. O'Donnell EK, Laubach JP, Yee AJ, Chen T, Huff CA, Basile FG, et al. A phase 2 study of modified lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in transplant-ineligible multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2018 Jul;182(2):222-230. doi:10.1111/bjh.15261.
17. Ficha técnica Sarclisa (isatuximab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_es.pdf.
18. EPAR Sarclisa (isatuximab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/sarclisa-h-c-004977-ii-0030-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
19. Facon T, Dimopoulos M-A, Leleu XP, Beksac M, Pour L, Hájek R, et al. Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2024;
20. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: The European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol.* 2015;26(8):1547–73.