

Eficacia y Seguridad
de Daratumumab
más Lenalidomida y
Dexametasona en
el Mieloma Múltiple
Recidivante/Refractario



Eficacia y Seguridad de Daratumumab más Lenalidomida y Dexametasona en el Mieloma Múltiple Recidivante/Refractario

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Extended Follow-up of POLLUX, a Randomized, Open-label, Phase 3 Study**, de Bahlis N, Dimopoulos M, San-Miguel J y colaboradores, integrantes de University of Calgary, Calgary, Canadá; National and Kapodistrian University of Athens, Atenas, Grecia; Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer, Pamplona, España. El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por *Leukemia* 34(7):1875-1884, Jul 2020

Los resultados en conjunto del estudio POLLUX, con más de 3.5 años de seguimiento promedio, demostraron que el daratumumab, en combinación con lenalidomida y dexametasona, proporcionó un beneficio significativo en la supervivencia libre de progresión frente a lenalidomida y dexametasona solas, en pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario.

Introducción

El tratamiento doble o triple basado en fármacos inmunomoduladores (IMD) o en inhibidores del proteasoma (IP) constituye la terapia estándar para el mieloma múltiple de reciente diagnóstico y en recaída o refractario (MMRR). Daratumumab es un anticuerpo monoclonal (AcM) humano IgG1 κ que se une a la proteína CD38, con un mecanismo de acción directo sobre el tumor e inmunomodulador. La actividad sobre el tumor inducida por el daratumumab se produce mediante diversas acciones inmunomediadas por CD38 (citotoxicidad dependiente del complemento, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y fagocitosis celular dependiente de anticuerpos), apoptosis y modulación de la actividad enzimática de CD38. Las acciones inmunomoduladoras del daratumumab minimizan las funciones inmunosupresoras de las células supresoras tumorales derivadas de la serie mieloide CD38+, las células T reguladoras y las células B reguladoras, y aumentan la clonalidad de las células T. El daratumumab demostró su actividad como monoterapia en el MMRR con múltiples tratamientos previos y en combinación con regí-

menes de tratamiento estándar en MMRR, después de al menos una terapia previa. La seguridad y la eficacia del daratumumab también quedaron establecidas en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona, y con lenalidomida y dexametasona, en pacientes con mieloma múltiple (MM) recién diagnosticado que no son candidatos para el trasplante. En el análisis intermedio preespecificado del estudio de fase III POLLUX (mediana de seguimiento 13.5 meses), el daratumumab, en combinación con lenalidomida y dexametasona (D-Rd), redujo el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en un 63% (mediana de la supervivencia libre de progresión [SLP] no alcanzada frente a 18.4 meses; *hazard ratio* [HR]: 0.37; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.27 a 0.52; $p < 0.001$) y aumentó significativamente la tasa de respuesta global (TRG), en comparación con la lenalidomida y la dexametasona (Rd) solas (93% frente a 76%; $p < 0.001$), en pacientes con al menos un tratamiento previo. En un análisis actualizado, con un seguimiento más prolongado de 25.4 meses, el beneficio sobre la SLP de D-Rd se mantuvo, en comparación con Rd, con una mediana de SLP aún no alcanzada para D-Rd, frente a 17.5 meses para Rd. Además, se lograron respuestas sustanciales y persistentes con D-Rd, y el beneficio sobre la SLP de D-Rd frente a Rd se mantuvo de forma uniforme, independientemente del número de tratamientos previos recibidos, la exposición previa a IMD, la refractariedad al bortezomib, el tiempo transcurrido desde la última terapia o el riesgo citogenético. En este artículo, los autores presentan los análisis de eficacia y seguridad a largo plazo del estudio POLLUX, tras un seguimiento promedio de más de 3.5 años.

Métodos

El POLLUX es un estudio en curso, aleatorizado, abierto, multicéntrico, de fase III, en pacientes con MMRR.

Los pacientes (n = 569) con uno o más tratamientos previos recibieron Rd (lenalidomida 25 mg, en los días 1-21 de cada ciclo de 28 días; dexametasona 40 mg, semanalmente), con daratumumab según el esquema de dosificación aprobado (16 mg/kg intravenosos semanales durante 8 semanas, cada 2 semanas durante 16 semanas y cada 4 semanas a partir de entonces) o sin él, hasta la progresión. La asignación del tratamiento no fue enmascarada.

El criterio principal de valoración de eficacia fue la SLP. Los criterios secundarios de valoración comprendieron la TRG, la tasa de respuesta parcial muy buena (TRPMB) o superior, la respuesta completa (RC) o superior, la enfermedad residual mínima (ERM), el tiempo de respuesta, la duración de la respuesta y la sobrevida global (SG). La SLP con las terapias subsiguientes (SLP2) fue un criterio de valoración exploratorio, y se definió como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión después de la siguiente línea de tratamiento posterior o la muerte. Se evaluaron la SLP, la TRG y la negatividad de la ERM para cada subgrupo. La ERM se evaluó mediante secuenciación de nueva generación, en el momento de presunción de la RC y a los 3 y 6 meses después de la confirmación de la RC.

Resultados

Entre el 16 de junio de 2014 y el 14 de julio de 2015, 569 pacientes de 135 centros de 18 países de América del Norte, Europa y la región de Asia-Pacífico se dividieron al azar en el estudio POLLUX: 286 pacientes al grupo de D-Rd y 283 al grupo de Rd.

Aproximadamente la mitad de los pacientes (52%) habían recibido un tratamiento anterior, el 18% había recibido lenalidomida previamente, el 44% un IMD e IP con anterioridad y el 21% era refractario al bortezomib.

En el corte clínico del 10 de octubre de 2018, un total de 158 (55.8%) pacientes en el grupo de D-Rd y 237 (84.3%) en el grupo de Rd interrumpieron el tratamiento. Las razones más comunes para el cese de la terapia fueron la progresión de la enfermedad (D-Rd, 33.2%; Rd, 59.4%) y los eventos adversos (D-Rd, 14.8%; Rd, 14.9%). La mediana (rango) de la duración del tratamiento fue de 34.3 (0-50.8) meses en el grupo de D-Rd y de 16 (0.2-50.5) meses en el grupo de Rd.

Luego de una mediana de seguimiento de 44.3 meses, el tratamiento con D-Rd prolongó la SLP en la población con intención de tratamiento (mediana de 44.5 frente a 17.5 meses; HR: 0.44; IC 95%: 0.35 a 0.55; $p < 0.0001$) y en subgrupos de pacientes. En el subgrupo de individuos que habían recibido tratamientos previos, la terapia con D-Rd (n = 149) prolongó significativamente la SLP frente a Rd (n = 146; mediana no alcanzada frente a 19.6 meses; HR: 0.42; IC 95%: 0.30 a 0.58; $p < 0.0001$); las tasas de SLP a los 42 meses fueron del 57.3% frente al 27.8%, respectivamente. Entre los pacientes que recibieron una a 3 líneas de tratamiento previas, la terapia con D-Rd (n = 272) prolongó significativamente la SLP frente a Rd (n = 264; mediana de 44.5 frente a 17.5 meses; HR: 0.43; IC 95%: 0.34 a 0.54; $p < 0.0001$). En los pacientes que alcanzaron respuestas sustanciales de RC o superior, la SLP se pro-

longó con D-Rd (n = 159) frente a Rd (n = 64), con tasas de SLP a los 42 meses del 73.6%, contra el 59.6%, respectivamente. En los enfermos que habían recibido tratamiento previo con lenalidomida, la SLP se prolongó significativamente con D-Rd (n = 50) frente a Rd (n = 50; mediana de 38.8 frente a 18.6 meses; HR: 0.38; IC 95%: 0.21 a 0.66; $p = 0.0004$). En el subconjunto de pacientes con enfermedad refractaria al bortezomib, la SLP se prolongó significativamente con D-Rd (n = 59) frente a Rd (n = 58; mediana de 34.3 frente a 11.3 meses; HR: 0.40; IC 95%: 0.24 a 0.67; $p = 0.0003$) (Figura 1).

El D-Rd demostró mayor TRG (92.9% frente a 76.4%; $p < 0.0001$), una TRPMB o superior (80.4 frente a 49.3%; $p < 0.0001$), una RC o superior (56.6 frente a 23.2%; $p < 0.0001$) y la negatividad de la ERM (10-5; 30.4% frente a 5.3%; $p < 0.0001$) (Tabla 1). No se alcanzó la mediana de la duración de la respuesta (IC 95%: no se pudo estimar) con D-Rd, en comparación con 25.2 (IC 95%: 19.3 a 29.7) meses con Rd. La mediana del tiempo hasta el siguiente tratamiento se prolongó con D-Rd (50.6 frente a 23.1 meses; HR: 0.39; IC 95%: 0.31 a 0.50; $p < 0.0001$). La mediana de la SLP2 no se alcanzó con D-Rd, frente a 31.7 meses con Rd (HR: 0.53; IC 95%: 0.42 a 0.68; $p < 0.0001$), con tasas de SLP2 a 42 meses del 59% y el 38%, respectivamente.

En el momento de este análisis, se produjeron menos muertes en los pacientes que recibieron D-Rd (n = 104), en comparación con Rd (n = 121), y la mediana de la SG no se alcanzó en ninguno de los grupos. La tasa de SG a los 42 meses fue del 65% con D-Rd frente al 57% con Rd. El seguimiento de la SG está en curso.

No se notificaron nuevos problemas de seguridad. El evento adverso debido al tratamiento más frecuente fue la neutropenia, que se produjo en el 63.3% de los pacientes tratados con D-Rd y en el 48% de los que recibieron Rd. Los eventos adversos debidos al tratamiento de grado 3/4 más frecuentes ($\geq 5\%$) observados con D-Rd y Rd comprendieron neutropenia, neutropenia febril, anemia, trombocitopenia, linfopenia, neumonía, diarrea, fatiga, hipopotasemia y cataratas. El porcentaje de pacientes con eventos adversos causados por el tratamiento que provocaron la interrupción de este último fue similar entre los grupos.

Discusión y conclusión

Comentan los autores que luego de más de 3.5 años de seguimiento promedio, la adición de daratumumab a Rd demostró un beneficio clínico significativo frente a Rd solamente en pacientes con MMRR. Con una mediana de seguimiento de 44.3 meses, el grupo de D-Rd demostró una mediana de SLP sin precedentes de 44.5 meses, frente a solo 17.5 meses para Rd, con una reducción del 56% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte.

En el momento del análisis, el límite superior del IC 95% para la mediana de la SLP en el grupo de D-Rd no fue estimable. Se lograron respuestas sustanciales, como tasas significativamente superiores (> 5 veces) de negatividad de ERM con D-Rd, frente a Rd solamente (30.4 frente a 5.3%, respectivamente), que se profundizaron con un seguimiento más prolongado. Los pacientes con tratamientos previos obtuvieron el mayor

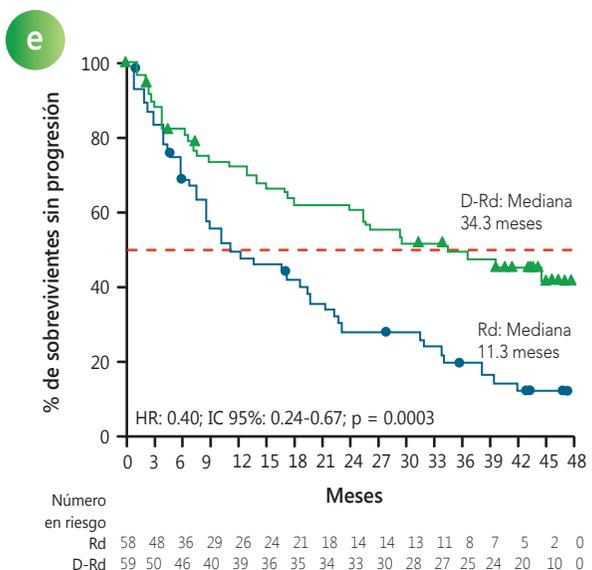
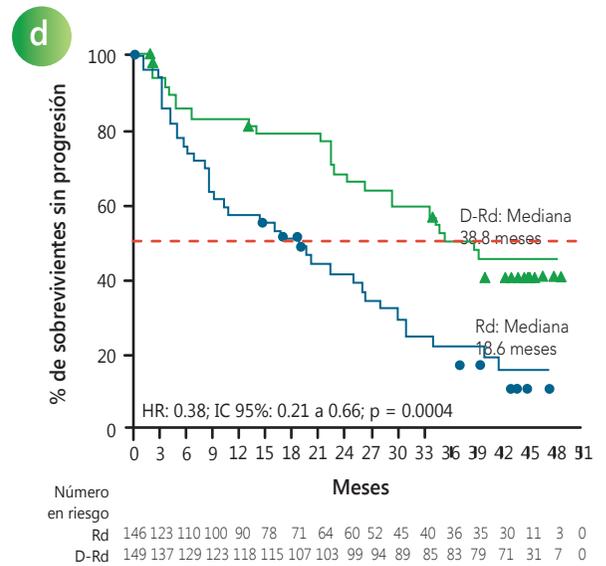
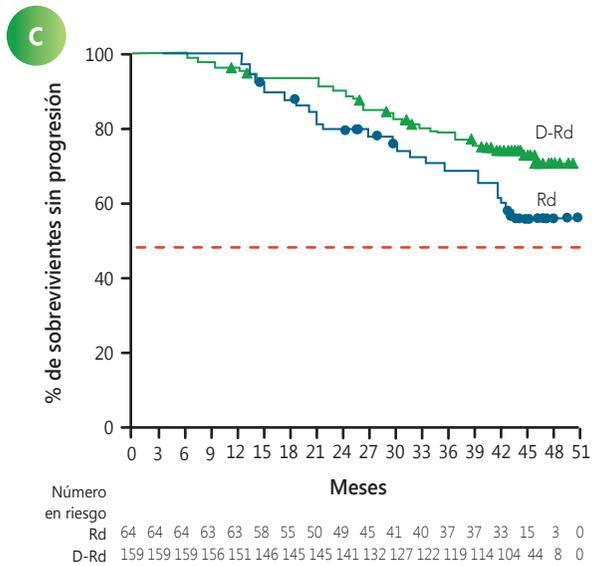
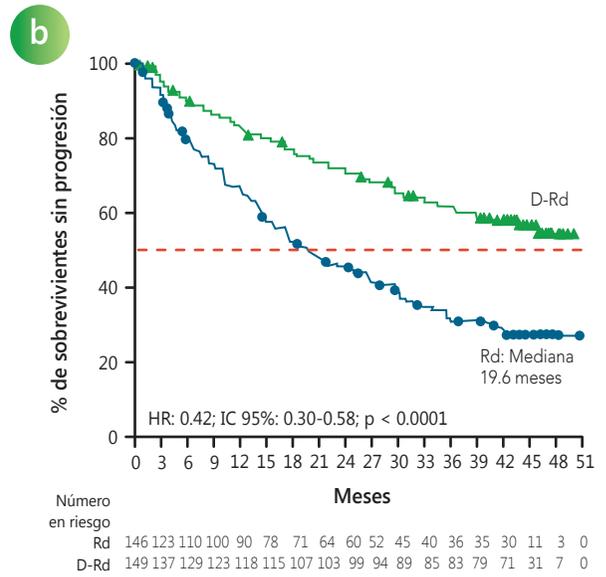
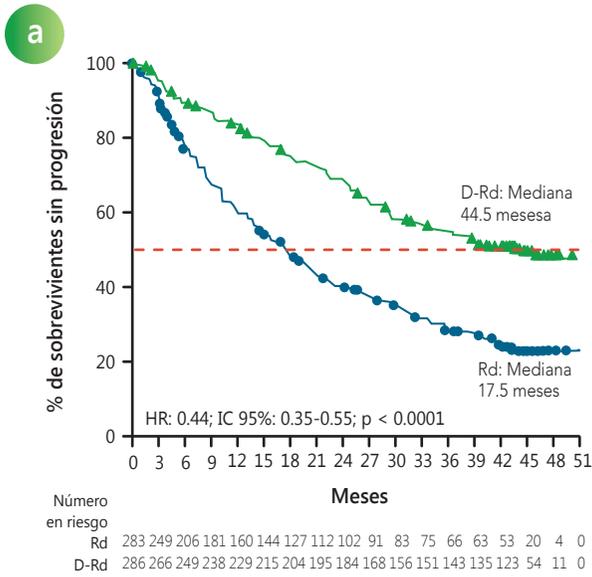


Figura 1. Sobrevida libre de progresión (SLP) en la población por intención de tratar y en subgrupos de pacientes según el tratamiento previo. La SLP en (a) la población por intención de tratar^a y en los pacientes con (b) una línea de tratamiento previa, (c) respuestas de RC o superior, (d) exposición previa a lenalidomida, o (e) refractariedad al bortezomib.

Estimaciones de Kaplan-Meier de la SLP.
D-Rd, daratumumab/lenalidomida/dexametasona; Rd, lenalidomida/dexametasona; HR, hazard ratio; IC, intervalo de confianza; NE, no estimable.

^a El límite superior del intervalo de confianza del 95% es actualmente NE.

Tabla 1. Resumen de la mejor respuesta confirmada y de las tasas de negatividad de ERM^b.

Variable	D-Rd (n = 281)	Rd (n = 276)	p
Respuesta global			
Nº con respuesta	261	211	
Tasa, % (IC 95%)	92.9 (89.2-95.6)	76.4 (71.0-81.3)	< 0.0001 ^c
Beneficio clínico, n (%) ^d	266 (94.7)	237 (85.9)	
Mejor respuesta global, n (%)			
RC o superior	159 (56.6)	64 (23.2)	< 0.0001 ^c
RC estricta ^e	82 (29.2)	29 (10.5)	
RC	77 (27.4)	35 (12.7)	
TRPMB o superior	226 (80.4)	136 (49.3)	< 0.0001 ^c
TRPMB	67 (23.8)	72 (26.1)	
Respuesta parcial	35 (12.5)	75 (27.2)	
Enfermedad estable ^f	18 (6.4)	59 (21.4)	
Enfermedad progresiva	0 (0.0)	4 (1.4)	
La respuesta no pudo ser evaluada	2 (0.7)	2 (0.7)	
ERM negativa (10 ⁻⁵)	n = 286	n = 283	
n (%)	87 (30.4)	15 (5.3)	< 0.0001 ^g

La respuesta se evaluó según las recomendaciones del *Uniform Criteria Consensus of the International Myeloma Working Group*. El análisis incluyó a los pacientes que tenían un diagnóstico confirmado de MM y enfermedad medible al inicio o en la pesquisa. Además, los pacientes habían recibido al menos una administración del tratamiento en estudio y tuvieron al menos una evaluación de la enfermedad después de la visita inicial.

MM, mieloma múltiple; ERM, enfermedad residual mínima; D-Rd, daratumumab/lenalidomida/dexametasona; Rd, lenalidomida/dexametasona; IC, intervalo de confianza; RC, respuesta completa; TRPMB, respuesta parcial muy buena.

^a Población con respuesta evaluable.

^b Población con intención de tratar.

^c El valor de p se calculó mediante la prueba de chi al cuadrado de Cochran-Mantel-Haenszel.

^d El beneficio clínico comprende a todos los pacientes con respuesta mínima, respuesta parcial, TRPMB, RC y RC estricta.

^e Los criterios para una RC estricta comprenden los criterios para una RC más un índice de cadenas livianas libres normal y la ausencia de células plasmáticas clonales, evaluadas por análisis inmunohistoquímico o de inmunofluorescencia, o por citometría de flujo.

^f Comprende a los pacientes que lograron una respuesta mínima.

^g El valor p se calculó mediante la prueba exacta de Fisher.

beneficio clínico con D-Rd, lo que supuso una reducción del 58% del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte, en comparación con Rd. Se observaron resultados congruentes con los de estudios previos.

Aunque las comparaciones entre estudios deben tener en cuenta las diferencias en la población y el diseño, la mediana de la SLP observada con D-Rd (44.5 meses) no tiene precedentes en el ámbito del tratamiento del MMRR.

La D-Rd produjo respuestas sustanciales y duraderas que continuaron con el tiempo, con un seguimiento más prolongado. La SLP2 puede servir como criterio de valoración indirecto de la SG cuando no se dispone de datos de sobrevivencia. Los hallazgos presentados demostraron que la terapia con D-Rd prolongó significativamente el tiempo hasta el tratamiento posterior y la SLP2 frente a Rd, con una reducción del 47% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en la siguiente línea de tratamiento. Estos datos indicaron que la terapia con D-Rd no tiene un impacto negativo en los des-

enlaces de los pacientes con el tratamiento posterior. Con un seguimiento más prolongado, el perfil de seguridad de D-Rd y Rd es, en gran medida, coherente con los perfiles de seguridad conocidos de daratumumab y de Rd.

A pesar de las mayores tasas de neutropenia e infecciones (infección del tracto respiratorio superior y neumonía), las tasas de infecciones de grado 3 o 4 fueron similares entre los grupos de tratamiento.

En conclusión, los resultados en conjunto, de más de 3.5 años de seguimiento promedio, demostraron que D-Rd proporcionó un beneficio significativo en la SLP y produjo respuestas más sustanciales y duraderas, tales como un aumento de más de 5 veces en la tasa de negatividad de la ERM frente a Rd solamente, en pacientes con MMRR. No se observaron problemas nuevos de seguridad luego de una mediana de 34 meses de exposición a D-Rd. Estos resultados actualizados apoyan el uso de D-Rd en pacientes con MMRR después de la primera recaída.

El presente artículo fue seleccionado de la base de datos SIIC *Data Bases* por la compañía patrocinante de este ejemplar. El contenido es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, marzo de 2021. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.