

Resultados en Vida Real de Daratumumab en Pacientes con Mieloma Múltiple en Recaída/Refractario

FERNÁNDEZ RIBEIRO F¹, OLIVERA FERNÁNDEZ R¹, GONZÁLEZ FREIRE L¹, DIOS LOUREIRO AM², CRESPO DIZ C¹

1. Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra

2. Servicio de Hematología, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra

Fecha de recepción: 28/07/2023 - Fecha de aceptación: 30/08/2023

FIRST ONLINE

RESUMEN

Daratumumab, IgGk anti-CD38, inhibe el crecimiento celular de las células CD38+ presentes en Mieloma Múltiple en recaída/refractario-(MMRR).

Objetivo: Evaluar la efectividad y seguridad de daratumumab en la práctica clínica habitual versus resultados obtenidos con los ensayos-clínicos-pivotaes-(ECP) en MMRR.

Material Y Metodo: Estudio retrospectivo observacional de pacientes con MMRR tratados con daratumumab, en monoterapia o en combinación, desde enero de 2017 hasta diciembre de 2020.

Se revisó la historia clínica electrónica y la prescripción electrónica de quimioterapia en programa de gestión-(Oncofarm®). Análisis estadístico-(SPSS®): valoración por subgrupos según esquema terapéutico (función Log Rank).

Variables: datos demográficos, alteraciones-citogenéticas-de-alto-riesgo-(ACAR), supervivencia-libre-de-progresión-(SLP), tipo-de-respuesta-(parcial-RP, completa-RC, mínima-RMIN), reacciones-adversas-(RAM). Se llevó a cabo una comparación de la eficacia y seguridad obtenida con la publicada en los ECP.

Resultados: 45 pacientes, 30 recibieron daratumumab en el periodo de estudio. 15 fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión. 8 pacientes presentaban

gammopatía-monoclonal-de-significado-incierto-(GMSI) con un tiempo medio de progresión a MM de 77,88 meses (6,07 años) desde el diagnóstico de GMSI. El 63,6% presentó ACAR (ganancia 1q 23,3%, t(4;14) e16,66%, t(11;14) y reordenamiento IGH 13,33%, del (17p) 6,66% y t(14;16) 3,33%). En los ECP el ACAR fue <25%. Efectividad: mSLP-11,16m (IC95%, 6,4-15,9). Subgrupos-mSLP: monoterapia-11,03m; DRd-11,16m; DVd-14,60m. Tipo de respuesta: RP-66,66% (n=20), RC-23,33% (n=7), RMIN-10% (n=3). En los ECP la mSLP no fue alcanzada en el intervalo de seguimiento, presentando mayoritariamente RP y RC como tipo de respuesta. Toxicidad: Grado 1-2: 46,66% reacciones infusionales durante la primera administración (RRP); 70% infección respiratoria del tracto superior (ITRS). Grado 3: neutropenia (30%), trombopenia (23,3%), anemia (6,67%). La media de RRP fue similar a los ECP. El porcentaje de reacciones adversas hematológicas y no hematológicas fue mejor en ECP.

Conclusiones: Los resultados de efectividad y seguridad obtenidos en vida real son semejantes a los alcanzados en los ECP, a pesar de que nuestra cohorte incluye un mayor porcentaje de pacientes con citogenética de alto riesgo. Daratumumab fue bien tolerado, siendo las ITRS y las RRP las reacciones adversas G1-2 más frecuentes.

Palabras clave: **daratumumab, mieloma-múltiple-recaída/refractario, datos vida real.**

Real life results of daratumumab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma

SUMMARY

Daratumumab, an anti-CD38 IgGk, inhibits the growth of CD38+ cells present in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM).

Objective: To assess the effectiveness and safety of daratumumab in general clinical practice compared with the results obtained in pivotal clinical trials (PCTs) in the field of RRMM.

Materials And Methods: This was a retrospective observational study in patients with RRMM treated with daratumumab as a monotherapy or in

combination with other drugs, from January 2017 to December 2020. We reviewed the electronic medical records and electronic prescription of chemotherapy records of these patients through the patient management programme (Oncofarm®). The Log Rank function was used to assess the data by subgroups according to the therapeutic scheme employed.

Variables: The patient demographic data; high-risk cytogenetic alterations (HRCAs); progression free survival

(PFS); partial, complete, or minimal response type (PR, CR, and Rmin, respectively) or disease stabilisation (DS); and adverse drug reactions (ADRs) were all considered. We compared the efficacy and safety we obtained in this work with that published in the PCTs.

Results: A total of 45 patients were included and 30 received daratumumab during the study period; 15 were excluded because they did not meet the inclusion criteria. Eight patients had monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) with a median time to progression to MM of 77.88 months (6.07 years) from the time of MGUS diagnosis. Some

El receptor CD-38 se expresa de manera natural en las CP, así como en las células Natural Killer, células dendríticas y algunas subpoblaciones de linfocitos B y T. En el caso de las células mielomatosas o CP malignas, el CD-38 está sobreexpresado.^{8,9}

Daratumumab es un IgG_k anti-CD38, que inhibe el crecimiento celular de las células CD38+ mediante diferentes funciones efectoras como la activación directa de la apoptosis, citotoxicidad dependiente del complemento, fagocitosis celular y citotoxicidad mediada por anticuerpos.^{8,9}

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) designó a Daratumumab como medicamento huérfano en 2013 (orphan designation: EU/3/13/1153) y en 2016 autorizó su comercialización.¹⁰ Este medicamento está sujeto a un seguimiento adicional de su seguridad (triángulo negro invertido, ▼), de ahí la importancia de conocer los efectos adversos en la práctica clínica habitual.⁸⁻¹⁰

Está autorizado en monoterapia y en combinación en pacientes con MM de nuevo diagnóstico tanto candidatos como no candidatos a trasplante autólogo y en pacientes refractarios tras un tratamiento previo.⁸⁻¹⁰

Los ensayos clínicos en los que se basa la autorización en MMRR son: MMY2002 (SIRIUS), GEN501 y COLUMBA (monoterapia); MMY3003 (POLLUX) (DRd); MMY3004 (CASTOR) (DVd); ALCYONE (D-VMP).¹⁴⁻²⁰

El ensayo clínico fase 1b MMY1001 (EQUULEUS) es un estudio para valorar la eficacia y seguridad del daratumumab en combinación con diferentes esquemas de quimioterapia, entre ellos la combinación con pomalidomida y dexametasona (DPd) en pacientes con MM en recaída/refractaria (MMRR).^{12,13,21}

El ensayo clínico fase 3 CANDOR es un estudio para valorar la eficacia y seguridad del carfilzomib-dexametasona con/sin daratumumab en pacientes con MMRR.²²

OBJETIVOS

Evaluar la efectividad y seguridad de daratumumab en la práctica clínica habitual.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo observacional de la evolución clínica de los pacientes con diagnóstico de MMRR a tratamiento con daratumumab, en monoterapia o en combinación, desde el 1 de enero de 2017 hasta el 31 de diciembre de 2020.

Para la medida de la efectividad se evaluará la supervivencia libre de progresión (SLP) y el tipo de respuesta. Para la seguridad se utilizará la clasificación de la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) y la ficha técnica (FT).^{8,9,22}

Los datos obtenidos serán comparados con los datos de eficacia y seguridad de los ensayos clínicos.

A. Población a estudio

Pacientes diagnosticados de MM que hayan recibido tratamiento durante el intervalo de estudio con daratumumab en contexto de enfermedad en recaída/refractaria, tanto en monoterapia como en combinación.

- **Criterios de inclusión:** Pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de MM o GMSI que hayan progresado a MM, y que hayan recibido al menos un ciclo de daratumumab como parte del tratamiento del MMRR.
- **Criterios de exclusión:** Pacientes a tratamiento con daratumumab en primera línea de MM. Inicio de tratamiento como parte de un ensayo clínico. Inicio de tratamiento extramuros. Denegación o ausencia del consentimiento informado (CI)

B. Métodos

- **Datos:** edad, sexo, diagnóstico, evolución de la enfermedad (SLP), tipo de respuesta (completa RC, parcial RP, mínima RMIN) y efectos adversos a través de la revisión de la historia clínica electrónica (IANUS®).

La verificación de tratamiento, dosis, número de ciclos en el programa de gestión de quimioterapia (Oncofarm®)

La tabla de datos pseudoanonimizada recogida en el programa Excel® sirvió como base para su posterior análisis estadístico mediante el programa IBM SPSS Statistics® (version 23, IBM Corp., Armonk, NY)

Limitaciones del estudio

Se asume como limitaciones del estudio la posible falta de datos en la historia clínica electrónica.

RESULTADOS

Demografía

De un total de 45 pacientes, 30 pacientes recibieron daratumumab desde el 1 de enero de 2017 hasta el 31 de

Tabla 2. Efectividad vs Eficacia

	Cohorte n =30	CASTOR n =251 DVd	POLLUX n =286 DRd	CANDOR n =312 DKd	EQUULEUS n =103 DPd	SIRIUS n =106 monoth	GEN [®] 01 n = 42 monoth	ALCYONE n =350 monoth
mSLP (meses)	11,16	NA	NA	NA	8,8	3,7	4	NA
Tipo Respuesta %								
RC	23,33	19,2	43,1	29	9	---	4,7	42,6
sRC	---	---	---	---	8	---	---	---
MBRP	---	---	---	---	25	---	---	---
RP	66,66	23,8	17,1	69	18	17	17,6	19,7
EE	---	10	4,6	---	---	43,4	45,9	5,7
RMIN	10	4,2	1,8	---	---	4,7	---	---

Tanto ITRS como la toxicidad hematológica fueron los motivos principales de los retrasos e interrupciones de tratamiento en el 50 % de los pacientes, necesitando ajustes de dosis de la medicación concomitante. En el resto de los casos fue por progresión de la enfermedad. Fueron notificados como sospecha de RAM a través de Tarjeta Amarilla en formato electrónico (www.notificaram.es) un caso de neumonitis y otro de toxicodermia.²⁴ (Tablas 3 y 4).

DISCUSIÓN

Demografía

La media de edad y la clasificación del estadio de la enfermedad al diagnóstico según la escala ISS, fueron similares a los datos publicados en los ensayos clínicos empleados para el análisis, especialmente CASTOR, POLLUX y CANDOR.^{18,19,21}

Respecto al porcentaje de pacientes previamente sometidos a autotrasplante, en el caso de EQUULEUS y SIRUS, el porcentaje fue mayor que en nuestra cohorte, siendo más semejantes con los resultados de CASTOR, POLLUX y CANDOR, así como el número de líneas previas recibidas.^{14,18,19,21}

En cuanto a la citogenética, cabe destacar un mayor porcentaje de alteraciones de alto riesgo en nuestra cohorte con respecto a los ensayos clínicos.^{14,15,17-21} (Tabla 1).

Efectividad

- mSLP

En CASTOR, POLLUX y CANDOR, y ALCYONE, la mSLP no fue alcanzada en el tiempo medio de seguimiento (7,4m, 13,5m, 17m y 18m)^{18,19,20,22}

En EQUULEUS la mSLP fue del 8,8m; en SIRUS fue 3,7m y en GEN501 de 4m, con un periodo medio de seguimiento de 13,1m, 7,7m y 20,7 respectivamente.^{14,15,20}

A la fecha de finalización del estudio, la mSLP de nuestra cohorte fue del 11,16m. Un total de 15 pacientes continuaban tratamiento en el momento de

finalización de registro de datos, de los cuales 9 pacientes iniciaron tratamiento en el 2020, por lo que para una estimación más exacta de la mSLP se necesitaría una prolongación del tiempo de seguimiento y/o una muestra mayor de pacientes.

Dado que la muestra a estudio fue solo de 30 pacientes la valoración estimada que podemos hacer es limitada. (Tabla 2)

- Tipo de respuesta alcanzada

La tasa de respuesta alcanzada mayoritaria en los ensayos clínicos fue la RP, siendo esta cercana al 20%, excepto en el ensayo CANDOR (69%), similar a la tasa registrada en nuestra cohorte (66,66%).²²

Respecto a la RC, destacan tanto el ensayo CASTOR como el ALCYONE con unas cifras cercanas al 40%. En nuestro caso fue del 23%.^{19,20}

Estas diferencias pueden deberse a la presencia de las alteraciones citogenéticas de alto riesgo en nuestra cohorte (63,34%), indicativo de mal pronóstico a largo plazo. Para verificar la relevancia clínica de este porcentaje se necesitaría una muestra mayor de pacientes. (Tabla 2)

Seguridad

Los datos de seguridad reportados son similares a los presentados en la FT así como en las publicaciones de los ensayos clínicos revisados, tanto en lo referido a la RRP inicial como a las RAM más frecuentes.⁸⁻¹⁰

- Reacciones relacionadas con la perfusión (RRP)

La incidencia de RRP fue similar a la presentada en los ensayos clínicos y la descrita en FT (46,6% cohorte vs 40 % FT). En todos los casos con G1-2.^{8-10,14-22}

El cambio en la metodología de administración, recurriendo al fraccionamiento de dosis, si bien no disminuyó el porcentaje de RRP, facilitó la administración en hospital de día sin necesidad inicial de ingreso del paciente con disminución de costes. (Tablas 3 y 4).

- Reacciones adversas *Ficha técnica*

Cabe destacar una mayor incidencia de pacientes con ITRS G1-2 en nuestra cohorte vs EC.

En cuanto a la toxicidad hematológica, la incidencia de trombopenia y anemia fue mayor tanto de cualquier grado como de G3-4. En cambio, la incidencia de neutropenia fue similar.

Otros datos relevantes fueron la presencia de un mayor grado de parestesia (26,66% vs 11%), tos (40% vs 25%), fiebre (36,66% vs 23%) y astenia (26,66% vs 21%); y menor de diarrea (20% vs 32%), fundamentalmente G1-2. (Tablas 3 y 4).

- Ensayos Clínicos

En el estudio SIRIUS, si comparamos las RAM más frecuentes de cualquier grado, la incidencia de anemia fue menor en nuestra cohorte (33% vs 17,64%), al igual que la trombopenia (17,64 % vs 25%) y neutropenia (18,18% vs 23%).¹⁴

Las toxicidades más relevantes presentadas en el ensayo CASTOR fueron fundamentalmente hematológicas, destacando la trombocitopenia (58,8%), anemia (26,3%) y neutropenia (17,7%) para cualquier grado, siendo para G3-4 del 45,3%, 14,4% y 12,8% respectivamente. En nuestra cohorte la incidencia de trombocitopenia fue coincidente, aunque no la anemia y la neutropenia (41,17% y 27,77%, respectivamente).¹⁹

Tabla 3. Seguridad Cohorte vs Ficha Técnica

%	Cohorte	Ficha Técnica
RRP	50	40
ITRS	70	41
TOS	40	25
PIEBRE	36,66	21
ASTENIA	26,66	21
PARESTESIAS	26,66	11
DIARREA	20	32
NEUTROPENIA	36,66	44
NEUTROPENIA G3-4	36,66	39
TROMBOPENIA	56,66	31
TROMBOPENIA G3-4	30	19
ANEMIA	56,66	27
ANEMIA G3-4	6,67	12

En el ensayo POLLUX, los datos de incidencia de toxicidad hematológica fueron mayores a los obtenidos en nuestra cohorte, siendo la más frecuente la neutropenia (59,4 % vs 36,36% en nuestro estudio). En el caso de la trombopenia, nuestro resultado fue menor respecto al POLLUX (26,9% vs 5,88%), al igual que la incidencia de anemia (31,1% vs 17,64%).¹⁸

En el ensayo CANDOR, la incidencia de trombocitopenia fue más frecuente respecto al resto de toxicidades hematológicas (37%, anemia 33%, neutropenia 14%). Dado que en nuestra cohorte solo un paciente recibió el esquema DKd, la incidencia de estas toxicidades no llega a la 10%.²²

El estudio EQUUELUS mostró una incidencia relevante de neutropenia (80%), anemia (54%), fatiga (52%), diarrea (43%) y trombopenia (42%), todas de cualquier grado. En nuestra cohorte, un total de 4 pacientes recibieron este esquema, de los cuales 3 en retratamiento con daratumumab. La incidencia de toxicidades presentada es ostensiblemente menor, de hecho, no llega al 10%.²¹

Las toxicidades más frecuentes de cualquier grado presentadas en el estudio ALCYONE no fueron las hematológicas, sino la ITRS (19%), seguida de bronquitis (15%), infección viral TRS (12%) y diarrea (10%). El esto de las toxicidades muestran una incidencia inferior al 10%. En el caso de nuestro paciente, la trombopenia y anemia fue de G2, además de un episodio de hiper glucemia y edemas de miembros inferiores de G1.²⁰

Los datos de toxicidad obtenidos están en concordancia, pero con una toxicidad hematológica mayor, posiblemente por la potenciación de la medicación concomitante asociada al protocolo y a las características poblacionales de la cohorte.

La alta incidencia de ITRS nos indica la necesidad de una mayor vigilancia en estos pacientes, así como de establecer programas de educación sanitaria para su prevención, la revisión de los protocolos de profilaxis utilizados y control de adherencia a los mismos. (Tabla 4).

CONCLUSIONES

La población a estudio presenta unas características similares a la población incluida en los ensayos clínicos y ficha técnica, aunque con un mayor porcentaje de alteraciones citogenéticas de alto riesgo, indicativo de mal pronóstico a largo plazo, lo cual se ve reflejado en la mSLP y en la tasa de RC y RP

El daratumumab es un medicamento con aceptable tolerancia, aunque requiere un buen control en la administración inicial, seguimiento de las toxicidades hematológicas en las combinaciones, así como la incidencia de ITRS. La inclusión de programas de educación sanitaria podría ser de utilidad en la prevención de ITRS

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Orpha.net. Portal de información sobre enfermedades rara y medicamentos huérfanos. Disponible en: https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=29073. Acceso enero 2021
- Asociación Española Contra el Cáncer. Mieloma Múltiple. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/mieloma-multiple>.
- Situación actual y retos del Mieloma Múltiple en España (2018). España: Ernst & Young S.L.; 2018
- S. Vincent Rajkumar. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2020;95:548-567
- J Mikhael, Nofisat Ismaila, et al. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2019;37:1228-1263
- NCCN guidelines version 4.2021. Multiple Myeloma. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf. Acceso enero 2021.
- P. Moreau et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2017) 28 (suppl 4): iv52–iv61.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica. Daratumumab (intravenoso). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161101001/FT_1161101001.html
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica. Daratumumab (subcutáneo). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161101004/FT_1161101004.html
- European Medicines Agency (EMA). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/daralex>. Acceso enero 2021.
- Informe de Posicionamiento Terapéutico de daratumumab (Darzalex®) en mieloma múltiple en recaída y refractario. IPT, 3/2017. V1. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/InformesPublicos/docs/IPT-daratumumab-Darzalex-mieloma-multiple.pdf?x54046>. Acceso enero 2021.
- Informe de Posicionamiento Terapéutico de daratumumab (Darzalex®) en mieloma múltiple. IPT, 22/2018. V1. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/InformesPublicos/docs/IPT-daratumumab-Darzalex-mieloma-multiple-MM.pdf?x54046>. Acceso enero 2021.
- HemOnc.org - A Free Hematology/Oncology Reference. Disponible en: https://hemonc.org/wiki/Multiple_myeloma,_relapsed-refractory. Acceso enero 2021
- Lonial S, Weiss BM, et al Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2016 Apr 9;387(10027):1551-60.
- Saad ZU, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood.* 2016;128(1):37-44
- Lokhorst HM, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015 Sep 24;373(13):1207-19.
- Mateos MV, et al. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2020 Mar 23;S2352-3026(20)30070-3.
- Dimopoulos MA, et al. POLLUX Investigators. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2016 Oct 6;375(14):1319-1331.
- Palumbo A, et al. CASTOR Investigators. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2016 Aug 25;375(8):754-66.
- Mateos MV, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2020 Jan 11;395(10218):132-141.
- Chari A, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood.* 2017 Aug 24;130(8):974-981. Epub 2017 Jun 21.
- Dimopoulos M, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2020. Jul 18;396(10245):186-197.
- U.S Department of health and human services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. 2017. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf
- Notificación de sospechas de Reacciones Adversas a medicamentos. AEMPS.SNS. Disponible en: <https://www.notificaram.es/Pages/CCAA.aspx#no-back-button>. Acceso
- Greipp P, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005 May 20;23(15):3412-20.

