El Farmacéutico Hospitales. 2018; 213: 33-34

TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE

Comentario Estudio CASTOR

Dr. Javier de la Rubia

Jefe de Servicio de Hematología. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia. Profesor de Hematología. Facultad de Medicina. Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir. Valencia

El estudio CASTOR es un ensayo fase III que comparó DVd con bortezomib y dexametasona (Vd) en pacientes con mieloma en recaída

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal IgG1k totalmente humano dirigido contra el antígeno CD38 ampliamente expresado en las células plasmáticas del mieloma múltiple (MM), y que actúa como un receptor y como una ectoenzima[1]. La acción de daratumumab sobre las células neoplásicas es pleiotrópica, incluyendo citotoxicidad mediada por complemento, dependiente de anticuerpo, inducción directa de apoptosis de las células plasmáticas neoplásicas, e inmunomoduladora por inhibición de los linfocitos T-reg CD38+ y de las células mieloides supresoras.

La eficacia y la seguridad de daratumumab como agente único se testaron inicialmente en pacientes con fases avanzadas de enfermedad en dos ensayos fase I-II[2,3], posteriormente actualizados en un análisis conjunto, que incluyeron un total de 148 pacientes. La actualización posterior de estos resultados con un seguimiento de 3 años confirmó la elevada actividad antitumoral del fármaco, sin detectarse efectos secundarios diferentes a los inicialmente observados[4].

Estos resultados fueron la base para el desarrollo de regímenes que incluyeran daratumumab en combinación con otros fármacos con actividad antimieloma comprobada. Así, se diseñaron dos esquemas que combinaban daratumumab con bortezomib y dexametasona (DVd) o con lenalidomida y dexametasona (DRd). Estos regímenes se testaron en pacientes con mieloma en recaída en dos ensayos fase III: el CASTOR, que comparó DVd con bortezomib y dexametasona (Vd), y el POLLUX, que comparó DRd frente a lenalidomida y dexametasona.

Estudio CASTOR

Un total de 498 pacientes con una media de 2 líneas previas (extremos 1-10) se aleatorizaron en proporción 1:1 a recibir DVd o Vd como tratamiento de rescate. La aleatorización se estratificó en función del ISS, el número de líneas de tratamiento y la administración previa de bortezomib. Los pacientes tratados con Vd recibieron 8 ciclos de 21 días de bortezomib a la dosis habitual y dexametasona. A los pacientes incluidos en la rama DVd se les administró Vd con la misma pauta anterior con la adición de daratumumab (16 mg/kg) una vez a la semana (días 1, 8 y 15) durante los ciclos 1 a 3, una vez cada 3 semanas durante los ciclos 4 a 8 y, posteriormente, una vez al mes hasta la progresión de la enfermedad o el desarrollo de efectos adversos graves[5].

Resultados

Los resultados mostraron la superioridad de DVd, con una supervivencia libre de progresión (SLP) significativamente más larga que se tradujo en una reducción del riesgo de progresión o muerte del 68% frente a los pacientes tratados con Vd[6]. Estos datos, además, se comparan favorablemente con los observados con la combinación de bortezomib con elotuzumab o con panobinostat y con esquemas de dos fármacos que incluyen carfilzomib[7,8]. Adicionalmente, y como hallazgo destacable, los

©2018 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

beneficios observados con DVd se alcanzaron sin un incremento significativo de toxicidad (con la excepción de la aparición de reacciones infusionales) e independientemente de la edad de los pacientes, del estadio de la enfermedad y del tipo de tratamiento previamente administrado.

El buen perfil de seguridad de DVd y su alta actividad antimieloma, particularmente destacable en pacientes en primera recaída, lo convierten en uno de los tratamientos más eficaces en este grupo de pacientes

El estudio CASTOR ha sido actualizado recientemente, y con una media de seguimiento de 26,9 meses, la mediana de SLP del grupo DVd y Vd fue de 16,7 y 7,1 meses, respectivamente (p <0,0001; *hazard ratio*, 0,32)[6]. Asimismo, en la población general, la tasa de respuestas globales (84%), muy buenas respuestas parciales (62%) y remisiones completas (29%) fueron significativamente superiores con DVd. Este beneficio fue especialmente relevante entre los pacientes que recibieron DVd como tratamiento de la primera recaída, donde se observó un 92% de respuestas globales y un 43% de RC, lo que se tradujo en una SLP de 26,2 meses *vs.* 7,9 con Vd (p <0,0001; *hazard ratio*, 0,23). Por otro lado, la tasa de enfermedad mínima residual negativa (sensibilidad 10^{-5}) también fue superior con DVd (16 *vs.* 3%). Por último, la SLP2 y el tiempo hasta el siguiente tratamiento mejoraron también significativamente en el grupo de pacientes tratados con daratumumab.

Entre los efectos adversos asociados a DVd destacan una mayor incidencia de trombocitopenia (45,3 *vs.* 32,9%) y neutropenia (12,8 *vs.* 4,2%). Sin embargo, el efecto de clase más característico de daratumumab es la aparición de reacciones relacionadas con la infusión que se observaron en el 45,3% de los pacientes que recibieron DVd[5]. Estas reacciones aparecieron el 98,2% de las veces durante la primera infusión, y la mayoría fueron de grado 1 o 2 (en 21 pacientes [8,3%] fueron de grado 3 y ninguno desarrolló reacciones de grado 4). Por último, sólo 2 de los 243 pacientes tuvieron que interrumpir el tratamiento prematuramente debido a estas reacciones.

En resumen, los resultados del ensayo CASTOR confirman que DVd es una alternativa muy atractiva para el tratamiento de pacientes con mieloma en recaída o progresión independientemente de la terapia previa administrada. Su buen perfil de seguridad y su alta actividad antimieloma, particularmente destacable en pacientes en primera recaída, lo convierten en uno de los tratamientos más eficaces en este grupo de pacientes. ■

Bibliografía

1. Van de Donk NWCJ, Richardson PG, Malavasi F. CD38 antibodies in multiple myeloma: Back to the future. Blood. 2018; 13: 13-29.
2. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. N Engl J Med. 2015; 373: 1.207-1.219.
3. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): An open-label, randomized, phase 2 trial. Lancet 2016; 387: 1.551-1.560.
4. Usmani SZ, Nahi H, Weiss BM, Bahlis NJ, Belch A, Lokhorst HM, et al. Safety and efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed and refractory multiple myeloma: Final results from GEN501 and SIRIUS. Blood. 2017; 130: 3.107.
5. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2016; 375: 754-766.
6. Spencer A, Hungria V, Mateos MV, Nooka AK, Estell J, Barreto W, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DVd) versus bortezomib and dexamethasone (Vd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Updated efficacy and safety analysis of CASTOR. Blood. 2017; 130: 3.145.
7. Sonneveld P. Management of multiple myeloma in the relapsed/refractory patient. Hematology Am Soc Educ Program 2017; 2.017: 508-517.
8. Moreau P, de Wit E. Recent progress in relapsed multiple myeloma therapy: implications for treatment decisions. Br J Haematol. 2017; 179: 198-218.

©2018 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados