



TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE

Comentario Estudio POLLUX

Dr. Joan Bladé

Responsable de la Unidad de Amiloidosis y Mieloma (UDAM). Hospital Clínic. Barcelona.
Jefe del Grupo de Investigación sobre Mieloma y otras Gammopatías Monoclonales del IDIBAPS

El estudio POLLUX consistió en un ensayo clínico aleatorizado entre DRd (brazo experimental) versus Rd (brazo control) para pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractarios que hubiesen recibido una o más líneas de tratamiento

El tratamiento inicial de los pacientes con mieloma múltiple (MM) no candidatos a autotrasplante (TASPE) consiste en melfalán, prednisona y bortezomib (MPV)¹, o bien en lenalidomida y dexametasona de forma continua². En los pacientes candidatos a TASPE se efectúa un tratamiento de inducción a base de bortezomib, talidomida y dexametasona, seguido de dosis elevadas de melfalán con rescate de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica³.

La elección del tratamiento de rescate en la primera recaída dependerá de los componentes del tratamiento inicial, así como de la eficacia (en forma de respuestas de alta calidad y supervivencia libre de progresión [SLP]) y de la toxicidad. En pacientes cuya primera línea se ha basado en inhibidores del proteasoma, el tratamiento de rescate de elección se basará en lenalidomida y dexametasona sola o bien asociada a carfilzomib, daratumumab, ixazomib o elotuzumab. Los mejores resultados se han obtenido con los «tripletes» con carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (estudio ASPIRE)⁴ y con daratumumab, lenalidomida y dexametasona (estudio POLLUX)⁵, si bien ciertos pacientes también se pueden beneficiar de asociar elotuzumab o ixazomib a lenalidomida/dexametasona^{6,7}. En los pacientes en quienes la primera línea de tratamiento se haya basado en inmunomoduladores (IMiD), la terapia de la recaída se basará en

inhibidores del proteasoma (*ver comentario al estudio CASTOR*).

Estudio POLLUX

El estudio POLLUX⁵ (daratumumab, lenalidomida y dexametasona [DRd] frente a lenalidomida y dexametasona [Rd] en pacientes con mieloma múltiple [MM] en recaída) consistió en un ensayo clínico aleatorizado entre DRd (brazo experimental) versus Rd (brazo control) para pacientes con MM en recaída o refractarios que hubiesen recibido una o más líneas de tratamiento. La aleatorización (1:1) se estratificó en función de las líneas previas de tratamiento, el International Staging System y el tratamiento previo con lenalidomida o no.

La lenalidomida (25 mg los días 1-21) y la dexametasona (40 mg los días 1, 8, 15 y 22) se administraron en ciclos con intervalos de 4 semanas, y el daratumumab en el brazo experimental a dosis de 16 mg/kg i.v. los días 1, 8, 15 y 22 en los ciclos 1 y 2, los días 1 y 15 en los ciclos 3 a 6, y cada 4 semanas a partir del ciclo 7. En caso de insuficiencia renal se ajustó la dosis de lenalidomida, y a los pacientes mayores de 75 años se les permitió disminuir la dosis de dexametasona a 20 mg por semana. El tratamiento se planificó hasta la progresión de la enfermedad.

El objetivo principal del estudio fue la SLP y los principales objetivos secundarios fueron: la tasa

de respuesta global y la tasa de respuestas de alta calidad (remisión completa [RC], enfermedad mínima residual [EMR] negativa, duración de la respuesta y supervivencia global [SG]). Se incluyen en el estudio a 569 pacientes (286 en DRd y 283 en Rd); los dos grupos estuvieron equilibrados en cuanto a las características de los pacientes.

El tratamiento con DRd se asocia a una prolongación significativa de la SLP y a una elevada tasa de respuestas de alta calidad, sin una toxicidad significativamente superior a la del brazo control con Rd

Resultados de la publicación principal

Tras una media de seguimiento de 13,5 meses, la mediana de SLP en el brazo experimental no se había alcanzado, mientras que la del grupo control fue de 18,8 meses, con SLP al año del 83,2 y del 60,1%, respectivamente. Por otra parte, la *hazard ratio* (HR) fue de 0,37; es decir, un 67% de reducción de riesgo de progresión o muerte en favor de la rama experimental incluyendo daratumumab ($p < 0,001$). En todos los subgrupos, cuyo análisis estaba previsto por protocolo, se observó un beneficio significativo del brazo DRd; así pues, la prolongación de la SLP al añadir daratumumab fue independiente del número de líneas previas de tratamiento o de si los pacientes habían sido previamente expuestos o no a lenalidomida. La tasa global de respuestas fue superior al brazo de daratumumab (92,9 frente al 76,4%; $p < 0,001$).

Más importante aún fue el hecho de la tasa de respuestas de alta calidad, a saber: RC (43,1 frente al 19,2%) y la consecución de enfermedad mínima residual negativa (MRD) de 3 a 5 veces superior a favor del brazo experimental. A mayor abundamiento, las respuestas más notables se asociaron a SLP más prolongadas. En el momento de la publicación no se observaron diferencias significativas en la SG. En la última actualización del estudio, con una mediana de seguimiento de 32,9 meses, se mantiene la diferencia en SLP (cuya mediana no se había alcanzado con DRd vs. 17,5 meses con una tasa de SLP a los 30 meses del 58 vs. al 35%, con una HR de 0,44 y $p < 0,0001$)⁸.

La tasa de RC en la serie actualizada es del 55 vs. 23%, con una tasa de EMR negativa de más de 3 veces con DRd frente a Rd. El tiempo hasta el próximo tratamiento también fue muy superior, sin que el tratamiento con DRd afectara a la eficacia de los tratamientos de rescate tras la progresión.

Respecto a la toxicidad, se observó una mayor incidencia de neutropenia de grado 3 o 4 con DRd (51,9 vs. 37%), que sólo se tradujo en un discreto aumento en infecciones de grado 3 o 4 (28,3 vs. 22,8%), siendo la infección de grado 3 o 4 más frecuente la neumonía, con una incidencia similar en ambos grupos (8,1 vs. 8,5%). La frecuencia de diarrea, astenia o disnea de grado 3 o 4 fue ligeramente superior con daratumumab. La frecuencia de efectos adversos graves fue del 48,8% con DRd y del 42% con Rd. La discontinuación debida a efectos adversos fue del 6,7% en el grupo de daratumumab y del 7,8% en el de Rd, y la muerte atribuida a efectos adversos del 3,9 y del 5,3%, respectivamente. Las reacciones a la infusión se presentaron en el 47,7%; el 92% de ellas se dieron tras la primera infusión, siendo de grado 3 el 5,3% y ninguna de grado 4. Sólo se discontinuó el tratamiento de un paciente por reacción infusional de grado 3.

Se han efectuado estudios biológicos y análisis de subgrupos en los pacientes incluidos en el estudio POLLUX. El régimen DRd induce cambios en

las células *natural killer*, con aumento de la clona y expansión de las células T de memoria, hechos que apoyan que daratumumab también tiene un papel inmunomodulador^{9,10}.

Por lo que se refiere al análisis de subgrupos, el beneficio de DRd fue superior a Rd independientemente del tratamiento previo, función renal y estatus citogenético^{11,12}.

El estudio POLLUX, junto con el estudio CASTOR (Dvd vs. Vd), es el primero en el que la citogenética se ha evaluado por *next generation sequencing* (NGS). En los pacientes con citogenética de alto riesgo, el régimen DRd se mostró más eficaz que Rd tanto en la SLP como en la tasa de EMR negativa. De hecho, en pacientes de alto riesgo la EMR negativa únicamente se obtuvo con DRd.

En resumen, el tratamiento con DRd se asocia a una prolongación significativa de la SLP y a una elevada tasa de respuestas de alta calidad, sin una toxicidad significativamente superior a la del brazo control con Rd. El beneficio es independiente de las líneas de tratamiento previo, de la función renal y del estatus citogenético. De acuerdo con los resultados de este estudio, el régimen DRd ha sido aprobado por las agencias reguladoras FDA y EMEA para el tratamiento de pacientes con MM en recaída o resistente que hayan recibido una o más líneas de tratamiento. ■

Bibliografía

1. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2008; 359: 906-917.
2. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med.* 2014; 371: 906-917.
3. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PTHEMA/GEM study. *Blood.* 2012; 120: 1.589-1.596.
4. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015; 372: 142-152.
5. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1.319-1.331.
6. Lonial S, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015; 373: 621-631.
7. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2016; 374: 1.621-1.634.
8. Dimopoulos MA, White D, Benboubker L, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (DRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): updated efficacy and safety analysis of POLLUX. American Society Hematology (ASH) Annual Meeting, December 9-12, 2017, Atlanta.
9. Chiu C, Casneuf T, Axel A, et al. Daratumumab in combination with lenalidomide plus dexamethasone induces clonality increase and T-cell expansion: results of a phase 3 randomized study (POLLUX). American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting, December 3-6, 2016, San Diego.
10. Van de Donk NWC, Adams III H, Vanhoof G, et al. Daratumumab in combination with lenalidomide plus dexamethasone results in persistent natural killer (NK) cell with a distinct phenotype and expansion of effector memory T cells in POLLUX, a phase 3 randomized study. American Society Hematology (ASH) Annual Meeting, December 9-12, 2017, Atlanta.
11. San Miguel JF, Weisel K, Cook G, et al. Efficacy by cytogenetic risk status for daratumumab in combination with lenalidomide and dexamethasone or bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. American Society Hematology (ASH) Annual Meeting, December 9-12, 2017, Atlanta.
12. Moreau P, Oriol A, Kaufman JL, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (DRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) based on prior treatment history, renal function, and cytogenetic risk: subgroup analysis of POLLUX. American Society Hematology (ASH) Annual Meeting, December 9-12, 2017, Atlanta.