

Posología de daratumumab en el mieloma múltiple en primera línea

E. Moreno

Servicio de Farmacia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 kappa, que se une a la proteína de superficie CD38 de las células plasmáticas del mieloma múltiple (MM) y otras células o tejidos que pueden expresarlo. Los mecanismos de acción de daratumumab consisten en efectos inmunomediados, como la lisis tumoral mediante citotoxicidad celular dependiente del complemento, citotoxicidad mediada por anticuerpos, y fagocitosis celular dependiente de anticuerpos y apoptosis tras un entrecruzamiento mediado por el fragmento Fc. Además, daratumumab puede tener un papel como inmunomodulador, al reducir las células reguladoras supresoras inmunitarias CD38⁺, lo que induce una mayor expansión clonal de linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ en los pacientes que responden, en comparación con los que no lo hacen. De hecho, en pacientes con MM en recaída/refractarios tratados con daratumumab en monoterapia se observaron una expansión y activación de las células T citotóxicas y una mayor clonalidad de las células T, lo que propicia una mejor respuesta inmune antitumoral. Estos resultados se han visto reproducidos en los ensayos clínicos en combinación terapéutica¹⁻⁶.

Recientemente se ha autorizado daratumumab en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con MM de nuevo diagnóstico que no son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Esta indicación se suma a las que ya tenía este fá-

maco en monoterapia en pacientes con MM en recaída y/o refractarios al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteosoma y un agente inmunomodulador y hayan progresado al último tratamiento, y en combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con MM que hayan recibido, al menos, un tratamiento previo^{2,3,7}.

La dosis recomendada de daratumumab es de 16 mg/kg, y su pauta posológica varía según la semana de administración. Además, es importante conocer la indicación y con qué fármacos se combina, porque el esquema de administración de daratumumab puede diferir. Los sistemas de prescripción informatizados con árboles de decisión según la indicación pueden ayudar a minimizar los posibles errores entre los distintos esquemas^{2,3}.

El esquema de administración en primera línea de daratumumab con bortezomib, melfalán y prednisona está basado en el estudio ALCYONE⁷, y se resume en la figura 1.

Algunas de las principales diferencias que hay que tener en cuenta respecto a los 2 esquemas de administración de daratumumab con bortezomib en primera línea, o en pacientes en recaída y/o refractarios⁸ (figura 2), son las siguientes:

- En primera línea se combina también con melfalán.
- Los 9 primeros ciclos de primera línea son de 42 días, administrándose en el primer ciclo daratumumab en pauta semanal y en los 8 siguientes cada 21 días. Sin embargo, en pacientes en recaída, los primeros 8 ciclos son de 21 días, con

Correspondencia: E. Moreno. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Servicio de Farmacia. C/ Sant Antoni M.ª Claret, 167. 08025 Barcelona

N.º de ciclos	1																																											
Tiempo	6 semanas (42 días)																																											
Días de tratamiento																																												
Fármaco	Dosis	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	
Daratumumab	16 mg/kg (i.v.)*	8	8																																									
Bortezomib	1,3 mg/m² (s.c.)																																											
Melfalán	9 mg/m² (v.o.)																																											
Prednisona	60 mg/m² (v.o.)																																											
Dexametasona	20 mg (v.o.)	i.v.	i.v.																																									
Metilprednisolona	20 mg (v.o.)																																											
Descanso																																												

N.º de ciclos	2-9																																											
Tiempo	6 semanas (42 días)																																											
Días de tratamiento																																												
Fármaco	Dosis	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	
Daratumumab	16 mg/kg (i.v.)																																											
Bortezomib	1,3 mg/m² (s.c.)																																											
Melfalán	9 mg/m² (v.o.)																																											
Prednisona	60 mg/m² (v.o.)																																											
Dexametasona	20 mg (v.o.)																																											
Metilprednisolona	20 mg (v.o.)																																											
Descanso																																												

N.º de ciclos	≥10																												
Tiempo	4 semanas (28 días)																												
Días de tratamiento																													
Fármaco	Dosis	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Daratumumab	16 mg/kg (i.v.)																												
Dexametasona	20 mg (v.o.)																												
Metilprednisolona	20 mg (v.o.)																												
Descanso																													

Puntos para tener en cuenta

Premedicación. 1-3 horas antes de la perfusión de daratumumab: dexametasona 20 mg i.v. antes de la primera infusión de daratumumab; se puede considerar su administración oral o dosis equivalente de prednisona, para las infusiones subsiguientes de daratumumab.

Paracetamol 650-1.000 mg i.v./v.o., antihistamínico como difenhidramina 25-50 mg i.v./v.o., o equivalente. Montelukast 10 mg se recomienda antes de la primera infusión de daratumumab.

Los días de la infusión de daratumumab, el orden de administración es dexametasona/prednisona, daratumumab, bortezomib y melfalán.

*Ciclo 1. Posibilidad de dividir la dosis en 8 mg/kg (días 1 y 2). Preparado en 500 mL de suero fisiológico y administrando a 50 mL/h durante la primera hora; puede incrementarse la velocidad a 50 mL/h cada hora hasta un máximo de 200 mL/h, los 2 días.

A partir de la semana 3 de daratumumab, si no ha presentado reacciones relacionadas con la infusión, se puede administrar en 90 minutos, a una velocidad de 200 mL/h durante los primeros 30 minutos (20% de la dosis) y después 450 mL/h para administrar durante 60 minutos el 80% restante de la dosis¹³.

La primera dosis de daratumumab de la pauta posológica cada 3 semanas se administra en la semana 7.

La primera dosis de daratumumab de la pauta posológica cada 4 semanas se administra en la semana 55.

Profilaxis antiviral: frente a la reactivación del virus herpes zóster.

Posmedicación. Se debe considerar administrar metilprednisolona v.o. en dosis bajas (≤20 mg) o equivalente el día siguiente a la infusión de daratumumab. No obstante, si se administra un corticoide como tratamiento específico de base (p. ej., prednisona) el día siguiente a la infusión de daratumumab, pueden no ser necesarias dosis adicionales posteriores a la infusión.

Figura 1. Esquema posológico DVMP en dosis dividida

administración de daratumumab los 3 primeros ciclos en pauta semanal y en los ciclos 4-8 cada 3 semanas. Los ciclos posteriores en ambas posologías son de 28 días, con administración de

daratumumab el día 1 del ciclo (cada 4 semanas), hasta la progresión.

- La posología de bortezomib entre ambos esquemas es también diferente: en primera línea, en el primer

N.º de ciclos	1-3																					
Tiempo	3 semanas (21 días)																					
Días de tratamiento																						
Fármaco	Dosis	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Daratumumab	16 mg/kg (i.v.)*	8	8																			
Bortezomib	1,3 mg/m² (s.c.)																					
Dexametasona	20 mg (v.o.)	i.v.	i.v.			v.o.	v.o.			v.o.	v.o.			v.o.	v.o.							
Metilprednisolona	PRE: 60-100 mg (i.v./v.o.) POST: 20 mg (v.o.)				POST																	

N.º de ciclos	4-8																					
Tiempo	3 semanas (21 días)																					
Días de tratamiento																						
Fármaco	Dosis	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Daratumumab	16 mg/kg (i.v.)																					
Bortezomib	1,3 mg/m² (s.c.)																					
Dexametasona	20 mg (v.o.)	v.o.	v.o.		v.o.	v.o.				v.o.	v.o.			v.o.	v.o.							
Descanso																						

N.º de ciclos	≥9																												
Tiempo	4 semanas (28 días)																												
Días de tratamiento																													
Fármaco	Dosis	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Daratumumab	16 mg/kg (i.v.)																												
Metilprednisolona	PRE: 60-100 mg (i.v./v.o.) POST: 20 mg (v.o.)	PRE	POST																										

Puntos para tener en cuenta

Dexametasona 20 mg, administrada antes de cada infusión de daratumumab, 1-3 horas antes. La dexametasona se administra i.v. antes de la primera infusión de daratumumab, y se puede considerar su administración v.o. para las infusiones subsiguientes.

*Ciclo 1. Posibilidad de dividir la dosis en 8 mg/kg (días 1 y 2). Preparado en 500 mL de suero fisiológico y administrando a 50 mL/h durante la primera hora; puede incrementarse la velocidad a 50 mL/h cada hora hasta un máximo de 200 mL/h, los 2 días¹³.

A partir de la semana 3 de daratumumab, si no ha presentado reacciones relacionadas con la infusión, se puede administrar en 90 minutos, a una velocidad de 200 mL/h durante los primeros 30 minutos (20% de la dosis) y después 450 mL/h para administrar durante 60 minutos el 80% restante de la dosis¹³.

La primera dosis de la pauta posológica cada 3 semanas se administra en la semana 10.

La primera dosis de la pauta posológica cada 4 semanas se administra en la semana 25.

Los días que coincida la administración de bortezomib y la infusión de daratumumab, bortezomib se administrará después de la infusión.

Profilaxis antiviral: frente a la reactivación del virus herpes zóster.

Posmedicación. Se debe considerar administrar metilprednisolona v.o. en dosis bajas (≤ 20 mg) o equivalente el día siguiente a la infusión de daratumumab. No obstante, si se administra un corticoide como tratamiento específico de base (p. ej., dexametasona) el día siguiente a la infusión de daratumumab, pueden no ser necesarias dosis adicionales posteriores a la infusión.

Figura 2. Esquema posológico DVd en dosis dividida

ciclo se administra bortezomib los días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32, y en los ciclos 2-9 los días 1, 8, 22 y 29; en los pacientes en recaída, bortezomib se administra los días 1, 4, 8 y 11 de los ciclos 1-8.

Daratumumab no requiere ajuste de dosis en los pacientes ancianos ni en los que presenten una al-

teración de la función renal o hepática. Se recomienda realizar una profilaxis antiviral para prevenir la reactivación del virus herpes zóster.

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano, pero se ha asociado a reacciones relacionadas con la infusión (RRI), por lo que se recomienda adoptar medidas preventivas que permitan dismi-

nir estas RRI (mayoritariamente presentes en la primera infusión y en los grados 1 y 2), eviten interrupciones del tratamiento y puedan acortar los tiempos de infusión tras los primeros ciclos^{2,3}.

Algunas medidas recomendadas son la administración previa de corticoides, antipiréticos (p. ej., paracetamol) y antihistamínicos (p. ej., dexclorfeniramina). La administración de corticoides orales tras la infusión de daratumumab puede prevenir las RRI diferidas. En pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica se debe considerar el uso de broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticoides inhalados como medicación posterior a la infusión. Si tras las primeras 4 administraciones de daratumumab el paciente no presenta ninguna RRI significativa, se puede valorar suspender las inhalaciones.

Hay que tener en cuenta que si los pacientes están recibiendo un corticoide como parte del tratamiento antimieloma de base (daratumumab, bortezomib y dexametasona [DvD]; daratumumab, lenalidomida y dexametasona [DRd], y daratumumab, bortezomib, melfalán y prednisona [DVMP]), no es necesario ningún tratamiento corticoideo adicional para prevenir las RRI.

Para finalizar, mencionaremos las características de preparación y administración que deben tenerse presentes. Daratumumab se administra en perfusión tras su dilución en cloruro de sodio al 0,9%. La primera dosis debe diluirse en 1.000 mL; la velocidad de perfusión se inicia a 50 mL/h durante la primera hora, pero puede incrementarse 50 mL/h cada hora hasta un máximo de 200 mL/h si la perfusión es bien tolerada. La segunda perfusión se prepara en 500 mL y se sigue la misma pauta de infusión. La tercera y siguientes perfusiones se preparan en 500 mL, y la velocidad de infusión se inicia a 100 mL/h la primera hora, con incrementos de 50 mL/h cada hora, hasta un máximo de 200 mL/h^{2,3}. Esta progresión en las diluciones y todos los incrementos de velocidad de infusión sólo deben realizarse en ausencia de RRI durante las infusiones previas.

Con el objetivo de reducir los tiempos de infusión por día y para los centros que tengan dificultades

logísticas en la administración estándar, se han desarrollado dos modalidades alternativas de administración: primera infusión en dosis dividida e infusión rápida.

La infusión en dosis dividida consiste en la administración de la primera dosis del ciclo 1 (C1) dividida en 2 días (D1 y D2). Cada uno de los 2 días el paciente recibe daratumumab 8 mg/kg, diluido en 500 mL de suero fisiológico, con un inicio de la infusión a una velocidad de 50 mL/h, e incrementando cada hora la velocidad en 50 mL, hasta un máximo de 200 mL/h, siempre y cuando no se produzca en ningún momento RRI. A partir de la segunda infusión del primer ciclo (C1D8), se recupera la infusión estándar en 1 día a 16 mg/kg en 500 mL, si no ha habido RRI⁹. Con este modelo de administración la concentración alcanzada de daratumumab tras la primera infusión difiere, pero se iguala prácticamente a partir de la segunda infusión. No se espera que esta diferencia transitoria en la concentración del primer y segundo día tenga ningún impacto en los resultados clínicos generales. Se estima que la eficacia y la seguridad con dosis dividida para todos los regímenes de daratumumab aprobados serían similares a las de daratumumab 16 mg/kg administrados como una primera dosis única. Esta modalidad de administración ha sido autorizada por las agencias sanitarias^{2,3,9-12}.

La infusión rápida, en 90 minutos, puede ser una opción en los pacientes que ya hayan recibido previamente 2 dosis de tratamiento con daratumumab en infusión estándar sin presentar RRI. El protocolo inicial probado en un ensayo clínico fue una infusión con una velocidad de 200 mL/h durante los primeros 30 minutos (20% de la dosis) y después de 450 mL/h para administrar durante 60 minutos el 80% restante, completando un total de 90 minutos (550 mL de volumen total infundido). El estudio se realizó en 28 pacientes con buenos resultados, sin registrarse RRI de grado 3 o superior. A las 4 semanas de seguimiento, todos los pacientes continuaban con la infusión rápida sin toxicidad adicional¹³. ■

Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Darzalex® (daratumumab) [consultado en abril de 2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-daratumumab-Darzalex-mieloma-multiple-MM.pdf>
2. European Public Assessment Report de Darzalex® (daratumumab) [consultado en abril de 2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_en.pdf
3. Ficha Técnica de Darzalex® (daratumumab) [consultado en abril de 2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_es.pdf
4. 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): 1.319-1.331.
5. Plesner T, Arkenau HT, Gimsing P, Krejcik J, Lemech C, Minnema MC, et al. Phase 1/2 study of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *Blood*. 2016; 128(14): 1.821-1.828 [Epub 2016 Aug 16].
6. Van de Donk NWCJ, Adams III H, Vanhoof G, Krejcik J, Van der Borgh K, Casneuf T, et al. Daratumumab in combination with lenalidomide plus dexamethasone results in persistent natural killer (NK) cells with a distinct phenotype and expansion of effector memory t cells in POLLUX, a phase 3 randomized study. 59th ASH Annual Meeting. Atlanta, 9-12 de diciembre de 2017. Póster 3124.
7. Mateos MV, 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: 518-528.
8. 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.
9. Xu XS, Moreau P, Usmani SZ, Lonial S, Jakubowiak A, Oriol A, et al. Split first dose administration of daratumumab for the treatment of patients with multiple myeloma (MM): clinical pharmacology and population pharmacokinetic (PK) analyses. *Blood*. 2018; 132: 1.970.
10. Chari A, Usmani SZ, Krishnan A, Lonial S, Comenzo R, Wu K, et al. Daratumumab (DARA) in combination with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MMY1001): updated results from an open-label, phase 1b study. 59th ASH Annual Meeting & Exposition. Atlanta, 9-12 de diciembre de 2017. Póster 3110.
11. Chari A, Martínez-López J, Mateos MV, Bladé J, Lonial S, Benboubker L, et al. Daratumumab (DARA) in combination with carfilzomib and dexamethasone (D-Kd) in lenalidomide (Len)-refractory patients (Pts) with relapsed multiple myeloma (MM): subgroup analysis of MMY1001. ASCO Annual Meeting. Chicago, 1-5 de junio de 2018 [abstract 8002].
12. Yimer H, Melear J, Faber E, Bensinger WI, Burke JM, Narang M, et al. Daratumumab, bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone in newly diagnosed and relapsed multiple myeloma: LYRA study. *Br J Haematol*. 2019; 185(3): 492-502 [Epub ahead of print].
13. Barr H, Dempsey J, Waller A, Huang Y, Williams N, Sharma N, et al. Ninety-minute daratumumab infusion is safe in multiple myeloma. *Leukemia*. 2018; 32(11): 2.495-2.518.



MAYO

comunicamos salud

MAYO ha evolucionado, porque si algo hemos sabido hacer bien durante estos 35 años es adaptarnos. Como adaptamos cada día nuestros contenidos científicos a distintos formatos, generando proyectos integrales de comunicación en salud.

Descubre todo lo que sabemos hacer en:

www.edicionesmayo.es

