

Daratumumab

▼ Darzalex® (Janssen Cilag) en mieloma múltiple

RESUMEN

El daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une específicamente a la molécula CD38, que es expresada de forma muy marcada por las células de mieloma múltiple, lo que activa diversos mecanismos citotóxicos e inmunes que acaban con la lisis o la apoptosis dichas células. El medicamento ha sido autorizado para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que haya recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento. El análisis combinado de los estudios clínicos en monoterapia muestra una tasa global de respuesta en torno al 31%, con una supervivencia global estimada de 19,9 meses. Desde el punto de vista toxicológico, el daratumumab presenta un perfil caracterizado por reacciones adversas muy frecuentes y, en bastantes casos, graves aunque tratables en su mayoría. A pesar de las mejoras incorporadas en el tratamiento del mieloma múltiple, especialmente con las recientes de carfilzomib y pomalidomida, la mayoría de los casos acaban por hacerse resistentes y ello sin contar con el importante porcentaje de pacientes que son refractarios de inicio a dichos tratamientos. Por ello, la incorporación de una nueva vía farmacológica, como es la del daratumumab, actuando sobre la molécula CD38, supone un avance modesto pero clínicamente relevante.

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

El mieloma múltiple o **mieloma de células plasmáticas** es un agresivo tumor hematológico maligno de linfocitos B, que presenta algunas características similares a la leucemia. Supone aproximadamente el 1% de los casos de cáncer y, específicamente, el 10% de los hematológicos; sin embargo, dado su actual carácter de incurable, supone el 2% de la mortalidad por cáncer y el 20% de la de los cánceres hematológicos. La incidencia en la Unión Europea es de 4,5-6,0 casos por cada 100.000 habitantes/año y la mortalidad es de 4,1/100.000/año; la supervivencia a los cinco años está en torno al 47%.

La mediana de edad de diagnóstico se sitúa en torno a los 65 años y solo un 2% de los casos diagnosticados corresponden a pacientes menores de 40 años. Es algo más común en varones que en mujeres (1,4:1). En general, los países del sur de Europa – España entre ellos – tienen tasas

de incidencia y mortalidad más bajas que los del norte; sin embargo, tanto en unos como en otros la mortalidad por esta patología está creciendo. En España se registran entre 1.500 y 2.000 casos al año (40 nuevos casos por cada millón de habitantes), cifras que alcanzan globalmente en la Unión Europea cerca de 30.000 casos. Su incidencia en España es de 1,5-2,5 por cada 100.000 en menores de 65 años, pero sube a 25-30 a partir de esa edad, afectando a un número ligeramente superior de hombres que de mujeres.

El mieloma múltiple forma parte de las denominadas **gammopatías monoclonales**, un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por una producción anormal de inmunoglobulinas y la aparición de tumores de células plasmáticas. Las células plasmáticas malignas características del mieloma múltiple – *células mielomatosas* – se acumulan en la médula ósea y pueden llegar al torrente sanguíneo, provocando una alteración de la función de la médula ósea normal, daños óseos y alteración de la fun-

ción inmune. Las células mielomatosas pueden también formar tumores localizados, los *plasmocitomas*, que pueden tener una localización tanto ósea como extraósea; justamente es cuando coexisten varios plasmocitomas, con diversas localizaciones, es cuando se emplea apropiadamente el término **mieloma múltiple**.

La característica típica de la célula mielomatosa es la producción y liberación al torrente circulatorio de una inmunoglobulina monoclonal, denominada **proteína M**, pero también conocida como *proteína mielomatosa*, *para-proteína* o *proteína en pico* (esto último es debido a la determinación mediante electroforesis). Se trata de una inmunoglobulina producida como consecuencia de la aparición de una o más mutaciones en los genes responsables de la producción de inmunoglobulinas en la célula mielomatosa.

La *proteína M* tiene una secuencia de aminoácidos y una estructura anormales en relación a las inmunoglobulinas fisiológicas, que provocan la adherencia entre las moléculas y con las estructuras celulares y tisulares tejidos: células sanguíneas, pared de los vasos sanguíneos u otros componentes de la sangre. Todo ello provoca la disminución del flujo sanguíneo, causando un *síndrome de hiperviscosidad*. En un 30 % de los casos se produce una mayor cantidad de cadenas livianas que las requeridas para combinar con las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas, dando lugar a la *proteína de Bence-Jones*. Esta tiene un peso molecular de 22,000 daltons (Da) y es lo suficientemente pequeña como para ser excretada con la orina y producir un aumento de nivel de proteínas urinarias. Estas proteínas también pueden adherirse entre sí o con otros tejidos (como la inmunoglobulina completa), dando lugar a *amiloidosis* (depósitos proteicos en cualquier tejido del organismo, como riñón, tejido nervioso o músculo cardíaco) o a la *enfermedad de depósito de cadenas livianas* (las cadenas livianas se depositan al

azar, pero especialmente en los pequeños vasos del ojo o del riñón). Las proteínas monoclonales anormales también pueden provocar un amplio abanico de perturbaciones fisiológicas, al unirse a los factores de la coagulación (dando lugar a trastornos diversos de coagulabilidad) y a otras sustancias circulantes, con diversas consecuencias hormonales y metabólicas (Cuéllar, 2014).

La **Beta 2 microglobulina** (β_2M) es una pequeña proteína cuyos niveles se encuentran elevados en pacientes con mieloma en actividad, aunque un 10% de los pacientes con mieloma no la producen. Precisamente, el estadiaje internacional del mieloma múltiple se basa en las concentraciones en suero de albúmina y de microglobulina β_2 : el estadio I se caracteriza por niveles de β_2M inferiores a 3,5 mg/L y de albúmina mayores de 3,5 g/L; el II por $\beta_2M < 3,5$ mg/L y de albúmina $< 3,5$ g/L, o bien β_2M de 3,5 a 5,5 mg/L; finalmente, el estadio III se caracteriza por $\beta_2M > 5,5$ mg/L (Novelli, 2011). Estos estadios se asocian con valores medianos de supervivencia progresivamente inferiores: I (62 meses), II (44) y III (29).

La etiología del mieloma múltiple es poco conocida. No obstante, se ha asociado el mieloma múltiple con la exposición a radiaciones ionizantes. Igualmente, el riesgo parece ser mayor si existen exposiciones ocupacionales relacionadas con la agricultura, refinerías, industrias del corcho, del metal, del plástico o de la madera, o si se ha trabajado como conductor de camiones. Algunos estudios apuntan también hacia la asociación con algunas sustancias químicas como asbesto, benceno, pesticidas o pinturas y disolventes. Se ha sugerido la posible relación con algunas enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide.

El crecimiento descontrolado de las células mielomatosas tiene como una importante consecuencia la destrucción del esqueleto, la insuficiencia de la médula ósea, hipervolemia e hiperviscosidad sanguíneas, supresión de la producción de inmunoglobulinas normales e insuficiencia renal. Sin embargo la enfermedad puede permanecer asintomática durante muchos años. En la fase sintomática, el dolor óseo es el cuadro de presentación más común. Las células mielomatosas y el aumento del número

de osteoclastos parecen ser las responsables de la destrucción ósea. Los factores endocrinos locales que regulan la formación y remodelación ósea son una auténtica miríada y consisten mayoritariamente en citocinas y factores de crecimiento producidos por células de los sistemas inmune y hematopoyético. El mecanismo que produce la activación de osteoclastos es complejo, pero se ha observado que participan diversas citocinas locales, tales como interleucinas (IL-1b, IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), quimiocinas como las MIP-1 e las integrinas implicadas en el proceso de adhesión celular.

Entre las citocinas implicadas en el mieloma múltiple, quizá la mejor caracterizada sea la IL-6, producida fundamentalmente por las células madre de la médula ósea y los macrófagos. La IL-6 parece ser un importante mediador para el crecimiento, supervivencia y migración celular del mieloma, e incluso de la resistencia a la quimioterapia. Actúa como un estímulo paracrino de las células plasmáticas; por otro lado, la adhesión de las células plasmáticas al estroma de la médula ósea incrementa la secreción por éste de IL-6, lo que forma un auténtico sistema de retroalimentación – un círculo vicioso – que potencia la tumorigénesis plasmática; en definitiva, la IL-6 parece tener un papel fundamental en la patología del mieloma múltiple, potenciando la supervivencia de las células plasmáticas e inhibiendo su apoptosis. El efecto acumulativo de este complejo ambiente bioquímico da lugar a un desequilibrio de las fuerzas anti- y proapoptóticas dentro de las células de mieloma, favoreciendo la expansión clonal desregulada y la proliferación tumoral.

Actualmente, se considera que los factores efectores finales que regulan la remodelación ósea forman parte de la superfamilia del *Factor de Necrosis Tumoral* (TNF) y de la de su receptor. Entre ellos puede citarse el *RANKL* (*Ligando del Receptor del Activador del Factor Nuclear Kappa-B*), cuya producción es máxima en las células indiferenciadas del estroma osteoclastico y se reduce a medida que madura el fenotipo osteoblástico. Estimula la diferenciación, supervivencia y fusión de las células precursoras de osteoclastos, activa los osteoclastos maduros y prolonga su vida útil.

Como resultado permite la expansión de la masa osteoclastica activa capaz de formar sitios de resorción ósea.

El tejido nervioso es afectado con frecuencia en los pacientes con mieloma, tanto por los efectos directos de los anticuerpos de las proteínas mielomatosas frente a la mielina, o por el depósito de fibrillas proteicas (amiloides). Estos efectos resultan en neuropatías periféricas. Por la susceptibilidad a las infecciones, las infecciones virales de los tejidos nerviosos son muy frecuentes, en especial por varicela zoster y parálisis de Bell. Tanto en el hueso como en los tejidos blandos puede producirse una compresión o desplazamiento de los nervios procedentes de la médula espinal o del tallo cerebral.

La predisposición a las infecciones es quizá el rasgo más característico de los pacientes con mieloma junto con la enfermedad ósea, debido a la inhibición de las funciones inmunes normales: producción deficitaria de anticuerpos normales, daño de la función de los linfocitos T y activación anómala de la función monocito/macrófago. Los pacientes con mieloma son particularmente susceptibles a las infecciones virales y a las infecciones con bacterias encapsuladas como el neumococo.

El tratamiento se basa fundamentalmente en la supresión de las células mielomatosas mediante quimio y/o radioterapia, asociado eventualmente a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas periféricas. El fármaco antineoplásico más comúnmente utilizado es el **melfalán**, que continúa siendo el mejor agente único para el tratamiento del mieloma múltiple. La mayoría de los pacientes responden, particularmente cuando se lo utiliza combinado con prednisona. La asociación **melfalán/prednisona** (*protocolo MP*) es utilizada frecuentemente, dando lugar a respuestas objetivas en el 60% de los pacientes, manifestada por un 50% mejora en los niveles de proteína M, en los recuentos sanguíneos y en otros resultados bioquímicos, además de la mejoría de varios síntomas de la enfermedad, como el dolor óseo y la fatiga. La **ciclofosfamida** puede reemplazar el melfalán con una actividad antimielomatosa similar a la de éste. Asimismo, en pacientes con mieloma múltiple, los resultados alcanzados con **bendamustina** son,

como mínimo, equiparables a los obtenidos con melfalán; incluso, la tasa de respuestas completas es sustancialmente mayor con bendamustina y el porcentaje de pacientes supervivientes a los cinco años también, aunque en ambos casos moderado (29% vs. 19%).

Aunque se han desarrollado combinaciones quimioterápicas más complejas con respuestas similares, o incluso ligeramente mejores, no está claro que sean de primera elección. De hecho, el *protocolo MP* sigue considerándose como el estándar terapéutico de inicio, dejando las combinaciones más complejas como una segunda línea para aquellos pacientes que no alcanzan una respuesta satisfactoria.

Diferentes líneas de investigación han facilitado la incorporación de otros agentes antineoplásicos, de carácter más selectivo, como es el caso del **bortezomib**, un inhibidor del *proteasoma 26S*, el cual resulta ser una herramienta celular fundamental en el control del ciclo vital celular y de la apoptosis, particularmente en el ámbito tumoral. El bortezomib fue autorizado en 2004 para el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple que han recibido previamente al menos dos tratamientos y que presentan progresión de la enfermedad demostrada con el último de estos tratamientos. Los datos clínicos disponibles indican unas tasas de respuesta del orden del 35% para respuestas completas y parciales, con tiempos de progresión de la enfermedad de 9 a 13 meses para estos pacientes respondedores, bastante superiores a los descritos en la bibliografía para los pacientes con mieloma múltiple refractario o recidivante (alrededor de tres meses).

El **carfilzomib** supone una evolución en el ámbito de los inhibidores del proteasoma. Su efecto irreversible y su mayor selectividad sobre la función enzimática de tipo quimotripsina del proteasoma en relación a su antecesor, el bortezomib, se traduce en un efecto antitumoral más potente y eficaz (con mayor supervivencia libre de progresión y reducción de la tasa de progresión tumoral) que el de éste, pero también algo más tóxico.

Algunos estudios preclínicos mostraron que la **talidomida** es capaz de producir una significativa respuesta en pacientes con mie-

loma, con tasas de respuesta del orden del 25% en pacientes con mieloma recidivante/refractario, en su mayoría, después de un doble trasplante. El problema que plantea este tratamiento es el de la toxicidad. De hecho, la talidomida comenzó a ser investigada tan solo cuatro años después de su retirada por su desgraciada implicación en numerosos y graves casos de dismorfogénesis fetal, calculándose que entre 1956 y 1962 más de 10.000 niños nacieron con importantes deformidades, fundamentalmente *focomelia*. Sin embargo, sus interesantes propiedades inmunomoduladoras atrajeron el interés de los científicos y algunos años después se había comprobado su potencial utilidad en múltiples patologías de tipo dermatológico, infeccioso y autoinmune. Asimismo, se comprobó su potencial antiangiogénico, siendo ensayada en diversos modelos de cáncer.

A pesar de haber sido autorizada como medicamento huérfano, incluso para el mieloma múltiple – en 2006 – su toxicidad siempre ha sido un factor limitante de todo su potencial farmacológico. De ahí, la necesidad de fármacos que mantuvieran sus propiedades o incluso las ampliaban, pero limitando su notable perfil toxicológico. Por ello, se desarrollaron derivados como la **lenalidomida**, que no solo mantenían las propiedades de la talidomida sobre diversos biomarcadores implicados en diversas patologías, sino que incluso las ampliaban, mejorando los resultados clínicos en mieloma múltiple, con un perfil toxicológico algo más benigno.

La **pomalidomida** es un análogo de talidomida y lenalidomida (de hecho, se trata del oxoderivado de la lenalidomida), utilizado en pacientes adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento o recidivante que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento. Presenta una actividad antimielomatosas mayor que sus antecesores, con un perfil toxicológico similar o incluso algo más favorable.

Un aspecto confuso del tratamiento del mieloma ha sido el descubrimiento de que una disminución de los niveles de la proteína mielomatosas en el suero y/o en la orina no se

traslada necesariamente a una remisión o a un aumento de la supervivencia. Dado que ningún tratamiento actual erradica todas las células mielomatosas, las características de aquellas residuales tras la quimioterapia inicial son de particular importancia. En este sentido, unas pocas células agresivas residuales pueden causar más problemas que una gran cantidad de células inactivas.

Una de las vías farmacológicas que ha despertado mayor interés en el campo de la terapéutica del mieloma múltiple es la de la molécula **CD38**, una glicoproteína de transmembrana que es intensamente expresada por las células del mieloma múltiple y, en menor medida, por diversos tipos de células linfoides y mieloides, e incluso en tejido no hematopoyético. La CD38 parece ejercer múltiples funciones, incluyendo actividad enzimática, regulación de la adhesión celular mediada por receptores y transducción de señales bioquímicas. La actividad enzimática implica la conversión de factores coenzimáticos, como NAD y NADP en diversos sustratos requeridos para la regulación de la señalización intracelular del calcio. Por su parte, la CD38 interviene en la adhesión al endotelio vascular, donde se acopla a la CD31 – su ligando natural presente en la superficie de las células endoteliales – y juega un papel relevante en la migración de los linfocitos; asimismo, la interacción CD38/CD31 parece ser determinante en la señalización transmembrana, caracterizada por la movilización del calcio y la secreción de diversas citocinas. En concreto, la unión de la CD38 da lugar a la activación de linfocitos T que induce la secreción de interleucina 6 (IL-6) y 10 (IL-10), factores estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) e interferón gamma (IFN- γ).

El empleo de altas dosis de quimioterapia (AD) asociado con el **trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TASPE)** ha demostrado mejorar tanto las tasas de respuesta como las expectativas de vida en los pacientes con mieloma. Se han alcanzado tasas de remisión completa que oscilan entre un 25% y un 75%. No obstante, el 90% de los pacientes recaen, con tiempos medios de recaída de 18 a 24 meses. La expectativa global de vida en estos

pacientes es de aproximadamente 4 a 5 años.

La **radioterapia** es una importante de tratamiento del mieloma. Para los pacientes con importante destrucción ósea, intenso dolor y/o compresión nerviosa o de la médula espinal, la radioterapia local puede ser muy efectiva. La mayor desventaja es que daña en forma permanente las células progenitoras hematopoyéticas normales de la médula ósea en el área tratada.

Las recaídas que ocurren tras 1-3 años de haberse producido una primera remisión, son un problema frecuente en el mieloma. Aunque el interferón alfa o la prednisona en el tratamiento de mantenimiento pueden ser útiles para prolongar el período de remisión inicial, la recaída que sobreviene inevitablemente, requiere una reinducción con quimioterapia. Si ocurre una recaída después de una remisión de por lo menos 6 meses a un año, la primera estrategia es reutilizar la terapéutica que ha producido la remisión la primera vez. Aproximadamente el 50% de los pacientes alcanzarán la remisión. Esto ocurre especialmente en los pacientes en remisión de más de un año, tras la inducción inicial. Si la remisión ha durado menos de 6 meses, se deben utilizar algunas terapias alternativas. Éste también es el caso para la recaída que ha ocurrido después de la segunda o tercera vez que se utilizó el esquema inicial.

ACCIÓN Y MECANISMO

El daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une específicamente a la molécula CD38, que es expresada de forma muy intensa por las células de mieloma múltiple, activando diversos mecanismos citotóxicos e inmunes que acaban con la lisis o la apoptosis dichas células. El medicamento ha sido autorizado para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que haya recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

La molécula **CD38** es una glicoproteína de transmembrana que es intensamente expresada por las células del mieloma múltiple y, en menor medida, por diversos tipos de células linfoides y mieloides, e incluso en tejido no hematopoyéticos. La CD38 parece ejercer múltiples funciones, incluyendo actividad enzimática, regulación de la adhesión celular mediada por receptores y transducción de señales bioquímicas. La actividad enzimática implica la conversión de factores coenzimáticos, como NAD y NADP, en diversos sustratos requeridos para la regulación de la señalización intracelular del calcio. Por otra parte, la CD38 interviene en la adhesión al endotelio vascular, donde se acopla a la CD31 – su ligando natural presente en la superficie de las células endoteliales – y juega un papel relevante en la migración de los linfocitos; asimismo, la interacción CD38/CD31 parece ser determinante en la señalización transmembrana, caracterizada por la movilización del calcio y la secreción de diversas citocinas. En concreto, la unión de la CD38 da lugar a la activación de linfocitos T que induce la secreción de interleucina 6 (IL-6) y 10 (IL-10), factores estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) e interferón gamma (IFN- γ).

El daratumumab ejerce un mecanismo antineoplásico complejo frente a las células del mieloma múltiple. Por un lado, tras la unión del daratumumab al CD38, la región constante (Fc) del daratumumab se une a la molécula C1q de la *cascada del complemento*, lo que da lugar al inicio de la cascada del complemento y, con ello, a la formación de un *complejo de ataque a la membrana (MAC)* de la célula, lo que provoca la lisis y la muerte de ésta; se trata, por tanto, de citotoxicidad dependiente del complemento.

La molécula C1q es el elemento inicial de la denominada *vía clásica del sistema del complemento*. Este último es un componente fundamental de la respuesta inmunitaria defensiva y está formado por un conjunto de moléculas plasmáticas que son formadas consecutivamente (de ahí que se utilice el término de *cascada del complemento*). El sistema evolucionó a través de tres vías: clásica, alternativa y de las lectinas, aunque todas ellas acaban por producir el mismo

enzima (**C3**), a partir de cuya activación todas las vías siguen la misma secuencia terminal, cuya finalidad última es la destrucción de microorganismos o de células anómalas, la neutralización de ciertos virus y el desarrollo de la respuesta inflamatoria que facilite el acceso de las células del sistema inmunitario al sitio. La *vía clásica* se inicia con la unión de la región constante (Fc) del anticuerpo ligado al antígeno a la molécula C1q, lo que provoca la activación del complejo C1qr. Tras sucesivas transformaciones (*cascada*) bioquímicas, se van formando los diversos elementos del complemento, algunos de los cuales forman complejos de hasta 15 unidades que se fijan sobre la membrana de la célula donde está fijada el anticuerpo, formando un poro iónico en la membrana celular que provoca una alteración osmótica y, en última instancia, induce la muerte celular por lisis. Tal conjunto de proteínas que constituye el poro es conocido como *complejo de ataque a la membrana (MAC: Membrane Attack Complex)*.

Por otro lado, el propio fragmento Fc del daratumumab se une a células efectoras portadoras de receptores de dicho Fc (*FcR-bearing effector cells*), como es el caso de las células citotóxicas naturales (*Natural Killers*), activando el proceso de citotoxicidad; es decir, citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos. De forma similar, el fragmento Fc del daratumumab se une a células efectoras portadoras de receptores de dicho Fc de macrófagos, induciendo la actividad fagocítica de estos (fagocitosis celular dependiente de anticuerpos). Por último, la formación reticular derivada de la unión de fragmentos Fc del daratumumab induce directamente la apoptosis de las células sobre las que se fija.

ASPECTOS MOLECULARES

El daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano del grupo de las inmunoglobulinas G₁ (IgG₁), formada por dos cadenas pesadas (HC) idénticas constituidas cada una de ellas por 452 aminoácidos, y dos cadenas ligeras (LC) kappa (κ) de 214 aminoácidos. Las cuatro cadenas están ligadas entre sí por puentes disulfuro

(-S-S-) y otros enlaces de tipo no covalente. Las cadenas pesadas contienen cadenas de glicanos ligadas a través de átomos de nitrógeno (N) del aminoácido asparagina de la posición 302 (Asn-302).

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas del daratumumab han sido adecuadamente contrastadas en las indicaciones autorizadas (monoterapia de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario a tratamientos previos) mediante dos ensayos clínicos de fase 2 (definición de eficacia y seguridad), aleatorizados, multicéntricos y abiertos. Adicionalmente, en otro ensayo clínico de fase 3 (confirmación de eficacia y seguridad) se estudió el daratumumab en combinación con bortezomib y dexametasona en mieloma múltiple recidivante o refractario a tratamientos previos (*Palumbo, 2016*).

El primero de los ensayos clínicos (*Lonial, 2016*) fue desarrollado en Canadá, Estados Unidos y España en pacientes adultos (≥ 18 años) con mieloma múltiple que habían sido tratados previamente con al menos tres líneas de tratamiento (incluyendo inhibidores del proteasoma e inmunomoduladores) o que fuesen refractarios a estos tratamientos. En la primera parte del estudio se definió la dosis a utilizar (8 o 16 mg/kg cada 2-4 semanas); 18 pacientes fueron incluidos en el grupo de 8 mg/kg y otros 16 en el de 16 mg/kg. En esta primera parte, se administró la dosis de daratumumab cada cuatro semanas durante los dos primeros ciclos, y cada 2 semanas durante los ciclos 3° al 6° (16 semanas) y posteriormente (a partir del 7°) cada cuatro semanas (en este caso, solo para la dosis de 16 mg/kg, a partir del 2° ciclo).

Los resultados de eficacia solo fueron reportados para el grupo tratado con la dosis de 16 mg/kg, al que se añadieron 90 pacientes más, hasta totalizar 106 pacientes. Sus principales características eran que el 80% habían recibido previamente un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas, un 95% eran refractarios al carfilzomib y otros agentes

inmunomoduladores y el 97% eran refractarios a la última línea de tratamiento.

Como variable primaria de eficacia se determinó la tasa de respuesta global (incluyendo completa y parcial), definiéndose como respuesta completa la negatividad de inmunofijación sérica y urinaria, la desaparición de cualquier plasmocitoma tisular y la presencia de menos de un 5% de células plasmáticas; como respuesta parcial muy buena se definió la de los pacientes que presentasen niveles séricos o urinarios de proteína M detectables, pero no por electroforesis, o una reducción de al menos un 90% de los niveles séricos de proteína M y niveles urinarios de ésta inferiores a 100 mg/24 h. Finalmente, como respuesta parcial se definió la caracterizada conjuntamente por una reducción de al menos un 50% de los niveles séricos de proteína M y niveles urinarios de ésta inferiores a 200 mg/24 h.

La tasa de respuesta global fue del 29,2%, del cual un 2,8% presentó una respuesta completa, un 9,4% una respuesta parcial muy buena y un 17,0% una respuesta parcial. La mediana de la duración de la respuesta fue de 7,4 meses y la de supervivencia libre de progresión fue de 3,7 meses; la supervivencia global a los 12 meses fue del 64,8% y en el momento de hacer la determinación, la mediana de la supervivencia global era de 17,5 meses.

El segundo de los estudios (*Lokhorst, 2015*) consistió en un ensayo clínico de fases 1 y 2 realizado en pacientes con mieloma refractario o en recaída tras al menos dos cursos de tratamiento. En la primera parte (de fase 1, escalado de dosis) se administró daratumumab en dosis de 0,005 a 24 mg/kg; en la segunda parte, (de fase 2) 30 pacientes recibieron dosis de 8 mg/kg y 42 de 16 mg/kg, administrados una vez a la semana (8 dosis), cada dos semanas (8 dosis) y cada cuatro semanas (hasta totalizar 24 semanas). Los pacientes tenían una mediana de tiempo desde el diagnóstico de 5,7 años y de cuatro tratamientos previos; un 79% era refractario al anterior tratamiento y un 76% había recibido un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas.

Los resultados del estudio mostraron una tasa de respuesta global del

35,7% en la cohorte de pacientes tratados con la dosis de 16 mg/kg, incluyendo un 4,8% con respuesta completa y otro 4,8% con respuesta parcial muy buena; en el grupo tratado con la dosis de 8 mg/kg la tasa global de respuesta fue del 10% (3 pacientes, todos ellos con respuesta parcial). En el momento del análisis, los datos no fueron suficientemente maduros como para poder establecer una mediana de la duración de la respuesta ni de la supervivencia global con la dosis de 16 mg/kg, siendo para la de 8 mg/kg de 6,9 y 18,2 meses, respectivamente.

Finalmente, en un estudio clínico de fase 3 (*Palumbo, 2016*) se incluyó a 498 pacientes con mieloma refractario o recidivante, que fueron aleatoriamente asignados a recibir una combinación de bortezomib (1,3 mg/m²) y dexametasona (20 mg) sola o asociada a daratumumab (16 mg/kg). Los resultados obtenidos en el primer análisis preliminar mostraron una tasa de supervivencia libre de progresión tumoral a los 12 meses del 60,7% con daratumumab vs. 26,9% del grupo control. La tasa de respuesta global fue del 82,9 vs. 63,2% ($p < 0,001$), siendo completa en el 19,2 vs. 9,0% y parcial muy buena en el 40,0 vs. 25,1%.

Desde el punto de vista de la **seguridad**, el daratumumab presenta un **perfil toxicológico** importante, con reacciones adversas muy frecuentes y, en muchos, graves. En monoterapia, los eventos adversos más frecuentemente descritos fueron de naturaleza infecciosa (infecciones del tracto respiratorio superior, 20%; neumonía, 11%; nasofaringitis, 15%), hematológica y linfática (anemia, 27%; neutropenia, 22%; trombocitopenia, 20%), metabólicas (anorexia, 15%), neurológicas (cefalea, 12%), vasculares (hipertensión, 10%), respiratorias (tos, 21%; congestión nasal, 17%; disnea, 15%), gastrointestinales (náusea, 27%; diarrea, 16%; estreñimiento, 15%; vómitos, 15%), músculo-esqueléticas (dolor de espalda, 23%; artralgia, 17%; dolor en las extremidades, 15%), generales (cansancio, 39%; fiebre, 21%; escalofríos, 10%) y reacciones relacionadas con la perfusión IV del fármaco¹ (48%).

¹ Se incluyen globalmente congestión nasal, tos, escalofríos, rinitis, irritación faríngea, disnea, náusea, broncoespasmo, hipertensión e hipoxia.

Las respectivas frecuencias de **eventos adversos intensos** (severos; grado ≥ 3) emergentes durante el tratamiento fueron del 17% para la anemia, 6% neumonía, 4% hipertensión, 3% reacciones asociadas a la perfusión IV, 2% dolor de espalda y cansancio.

Por lo que respecta a la asociación de daratumumab con bortezomib y dexametasona, en relación a la combinación de estos dos últimos, los eventos adversos severos (grado ≥ 3) más comunes fueron trombocitopenia (45,3 vs. 32,9%), anemia (14,4 vs. 16,0%) y neutropenia (12,8 vs. 4,2%). La incidencia de reacciones asociadas a la perfusión IV fue del 45,3% (8,6% de grado ≥ 3).

ASPECTOS INNOVADORES

El daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une específicamente a la molécula CD38, que es expresada de forma muy marcada por las células de mieloma múltiple, lo que activa diversos mecanismos citotóxicos e inmunes que acaban con la lisis o la apoptosis dichas células. El medicamento ha

sido autorizado para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que haya recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

El análisis combinado de los estudios clínicos en monoterapia muestra una tasa global de respuesta en torno al 31%, con una supervivencia global estimada de 19,9 meses. Es importante tener en cuenta que la población estudiada en los dos ensayos clínicos está formada por pacientes con mieloma múltiple refractario o recidivante que han sido intensamente pretratados con otros regímenes quimioterápicos (tres o más) y mayoritariamente sometidos a trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas, en los que se obtienen tasas de respuesta tumoral que pueden ser favorablemente comparadas con las obtenidas con los más modernos fármacos inmunomoduladores (pomalidomida) e inhibidores del proteasoma (carfilzomib) en monoterapia. Es importante, asimismo, mencionar la manifiesta mejora de

la eficacia de la combinación bortezomib/dexametasona al añadir daratumumab.

Desde el punto de vista toxicológico, el daratumumab presenta un perfil caracterizado por reacciones adversas muy frecuentes y, en bastantes casos, graves aunque tratables en su mayoría. En monoterapia, los eventos adversos más frecuentemente descritos son anemia, neutropenia, trombocitopenia, infecciones respiratorias, náusea, dolor de espalda, cansancio y reacciones relacionadas con la perfusión IV del fármaco; lo más graves – entre los frecuentes – son anemia, neumonía e hipertensión.

A pesar de las mejoras incorporadas en el tratamiento del mieloma múltiple, especialmente con las recientes de carfilzomib y pomalidomida, la mayoría de los casos acaban por hacerse resistentes y ello sin contar con el importante porcentaje de pacientes que son refractarios de inicio a dichos tratamientos. Por ello, la incorporación de una nueva vía farmacológica, como es la del daratumumab, actuando sobre la molécula CD38, supone un avance modesto pero clínicamente relevante.

VALORACIÓN

DARATUMUMAB

▼ **DARZALEX®** (Janssen Cilag)

Grupo Terapéutico (ATC): L01XC. AGENTES ANTINEOPLÁSICOS E INMUNOMODULADORES. Antineoplásicos: anticuerpos monoclonales.

Indicaciones autorizadas: Tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que haya recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

INNOVACIÓN MODERADA. Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar

BIBLIOGRAFÍA

- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Bot PLUS WEB*. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- Cuéllar Rodríguez S. Carfilzomib (Kyprolis®) en mieloma múltiple. *Panorama Actual Med*. 2016; 40(399): 1112-20.
- European Medicines Agency (EMA). Darzalex®. European Public Assessment Report (EPAR). *EMA/257672/2016; EMEA/H/C/004077*. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004077/WC500207295.pdf
- 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(13): 1207-19. doi: 10.1056/NEJMoa1506348.
- 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, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2016; 387(10027): 1551-60. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01120-4.
- Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M; CASTOR Investigators. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016; 375(8): 754-66. doi: 10.1056/NEJMoa1606038.
- Sánchez L, Wang Y, Siegel DS, Wang ML. Daratumumab: a first-in-class CD38 monoclonal antibody for the treatment of multiple myeloma. *J Hematol Oncol*. 2016; 9(1): 51. doi: 10.1186/s13045-016-0283-0.