

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.45

Dara-VRd o Dara-Rd en primera línea en pacientes con mieloma no elegibles a trasplante. Una reflexión acerca de los estudios MAIA y CEPHEUS

Dara-VRd or Dara-Rd as first-line treatment in myeloma patients ineligible for transplantation. A reflection on the MAIA and CEPHEUS studies.

David Garrido,¹ Johanna Rojas,² Sergio Lopresti³

Durante las dos últimas décadas, los avances diagnósticos y terapéuticos han ampliado de forma sustancial la supervivencia global de los pacientes con mieloma múltiple; sin embargo, la enfermedad continúa siendo esencialmente incurable. La presión por prolongar el control clonal ha impulsado el desarrollo de nuevas moléculas, inicialmente reservadas para contextos de recaída o resistencia y, una vez probada su eficacia, incorporadas progresivamente a la primera línea. Tal es el caso de daratumumab, anticuerpo monoclonal anti-CD38 que se ha convertido en el pilar de los esquemas de inducción.

Al considerar que la eficacia terapéutica decrece con cada línea sucesiva, la estrategia de usar los agentes más potentes desde el diagnóstico busca maximizar la profundidad de la respuesta inicial y mitigar la aparición de resistencia tumoral.

Fonseca y su grupo demostraron que la exposición temprana a daratumumab-lenalidomida-dexametasona (D-Rd) prolonga la mediana de supervivencia global entre 2.5 y 3.5 años frente a posponer los esquemas con daratumumab hasta la segunda línea, después de bortezomib-lenalidomida-dexametasona (VRd) o lenalidomida-dexametasona (Rd). La supervivencia estimada a 5 y 10 años fue significativamente superior cuando D-Rd se administró desde el diagnóstico. Aunque la deserción terapéutica atenúa la ganancia absoluta, el beneficio en supervivencia global se mantuvo por encima de los 24 meses en todos los escenarios

¹ Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas 1, Quito, Ecuador.

² Hospital Metropolitano, Quito, Ecuador.

³ Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina.

Recibido: 29 de mayo 2025

Aceptado: 20 de octubre 2025

Correspondencia

David Garrido
david0labinmuno@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Garrido D, Rojas J, Lopresti S. Dara-VRd o Dara-Rd en primera línea en pacientes con mieloma no elegibles a trasplante. Una reflexión sobre los estudios MAIA y CEPHEUS. Hematol Méx 2026; 2: e45.

analizados, lo que subraya la relevancia de administrar D-Rd como régimen inicial.¹

El ensayo fase III MAIA, que incluyó pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico inelegibles para trasplante autólogo, informó inicialmente su análisis intermedio a una mediana de seguimiento de 28 meses. En el brazo D-Rd la probabilidad de supervivencia libre de progresión a 30 meses fue del 70.6%, mientras que la mediana de supervivencia global no se alcanzó. Los acontecimientos adversos de grado 3 o mayor más frecuentes fueron neutropenia (50%), linfopenia (15%) y neumonía (14%). Las infecciones graves ocurrieron en el 32% y la mortalidad atribuible a efectos adversos fue del 6.9%.² **Cuadro 1**

Hace poco, con una mediana de seguimiento de 64.5 meses, la actualización del estudio MAIA ratificó la robustez de D-Rd en mieloma múltiple de nuevo diagnóstico inelegible a trasplante. La supervivencia libre de progresión mediana se duplicó frente a Rd (61.9 vs 34.4 meses; HR 0.55) y se comprobó la ventaja en la supervivencia global (mediana no alcanzada vs 65.5 meses; HR 0.66). La supervivencia a cinco años fue del 66.6% *versus* 53.6%. D-Rd logró respuesta completa en el 51%, enfermedad residual medible negativa en el 32% y sostenida 18 meses o más en el 16.8%. El beneficio persistió en todos los grupos etarios, sin toxicidades acumulativas nuevas y con una tasa de discontinuación del 7%.³

En el estudio CEPHEUS (D-VRd), publicado recientemente que incluyó pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico inelegibles para trasplante o que tuvieron un trasplante diferido, tras 58.7 meses de seguimiento, la supervivencia libre de progresión a 54 meses fue del 68.1% con mediana de supervivencia libre de progresión no alcanzada. La tasa global de enfermedad residual medible negativa fue significativamente superior con D-VRd frente a VRd (60.9 vs 39.4%, OR 2.37; $p < 0.0001$). Respecto de los eventos

adversos, la neutropenia (44.2%) y la trombocitopenia (28.4%) fueron los eventos grado 3 o mayor más comunes, con neuropatía periférica grado 3 o mayor en el 8.1% y mortalidad por eventos adversos del 7.7%.⁴

En el estudio MAIA menos del 20% de los participantes tenía ECOG grado 2; en este subgrupo el beneficio en supervivencia libre de progresión se mantuvo (HR 0.51; IC95% 0.29-0.89), pero el intervalo de confianza fue amplio, lo que indica menor precisión. En CEPHEUS la proporción fue aún menor ($\approx 10\%$); no se reportaron estimaciones específicas, por lo que la extrapolación a pacientes con deterioro funcional debe hacerse con cautela. Por lo tanto, los resultados de ambos ensayos son válidos, principalmente, en individuos ECOG 0-1, incluso de edad avanzada, y no permiten concluir con certeza que los pacientes con ECOG grado 2 o mayor obtengan la misma magnitud de beneficio.

Los estudios MAIA y CEPHEUS trataron preguntas distintas y no son comparables entre sí. MAIA es un ensayo controlado aleatorizado, grande, cuyo objetivo primario fue la supervivencia libre de progresión, logrando un beneficio robusto (HR ≈ 0.56) con evaluación centralizada, pero con representación limitada de pacientes con desempeño funcional afectado (pocos pacientes con ECOG menor a 2), lo que restringe su validez externa en sujetos frágiles. CEPHEUS usa enfermedad mínima residual global (10^{-5} con respuesta completa) como desenlace primario, con evaluación central y metodología sólida (fortaleza), pero su cohorte mixta (inelegibles y trasplante diferido $\approx 27\%$) limita la extrapolación a no aptos "puros". Además, la supervivencia global es inmadura y estuvo afectada por muertes por COVID-19 (24 en total) y por alrededor de dos años más de exposición en D-VRd; tras ajustar por exposición, la tasa de eventos grado 5 fue comparable entre brazos (debilidad mitigada). Una síntesis reciente respalda el valor de re-

Cuadro 1. Resumen de eficacia y seguridad de los brazos con daratumumab en los estudios MAIA y CEPHEUS

Variable	MAIA (D-Rd)	CEPHEUS (D-VRd)
Pacientes, n	368	197
Edad avanzada	43.5% (≥ 75 años)	55.3% (≥ 70 años)
ECOG ≥ 2	17.1%	11.7%
ISS-3	29.1	28.4
Trasplante diferido	No aplica	26.9% (< 70 años)
Mediana de seguimiento, meses	28.0 (0-41.4)*	58.7 (0.1-64.7)
Supervivencia libre de progresión	70.6% (a 30 meses)	68.1% (a 54 meses)
Mediana de supervivencia libre de progresión	No alcanzada	No alcanzada
Mediana de supervivencia global	No alcanzada	No alcanzada
Respuesta completa o mejor	47.6%	81.20%
Enfermedad mínima residual, negatividad (10^{-5})	24.2% (secuenciación de nueva generación)	60.9%
Neutropenia grado 3 o mayor	50%	44.2%
Trombocitopenia grado 3 o mayor	-	28.4%
Linfopenia grado 3 o mayor	15.1%	12.2%
Neumonía grado 3 o mayor	13.7%	14.2%
Infecciones graves	32.1%	40.1%
Eventos adversos graves	62.9%	72.1%
Suspensión por evento adverso	7.1%	7.6%
Mortalidad por evento adverso	6.9%	10.7%
Tres o más reacciones infusionales	2.7%	0.5%
Malignidades secundarias	3.3%	7.6%

* Al primer análisis.

D-Rd: daratumumab-lenalidomida-dexametasona; D-VRd: daratumumab-bortezomib-lenalidomida-dexametasona; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ISS: International Staging System.

gímenes con daratumumab en pacientes sin trasplante. Chong y su grupo (4 ensayos controlados con distribución al azar, 2735 pacientes) mostraron que la inducción D-based reduce un 56% el riesgo de progresión en casos de riesgo estándar (HR 0.44; IC95% 0.35-0.55) y duplica la tasa de sCR (OR 1.86; IC95% 1.41-2.46), sin beneficio claro en citogenética de alto riesgo.⁵

Por su parte, el metanálisis de Gordan y colaboradores (tres estudios) evidenció un 40% menos de progresión-muerte con D-Rd frente a VRd en pacientes con mieloma múltiple de nuevo

diagnóstico inelegibles a trasplante (HR 0.60; IC95% 0.46-0.77; análisis ajustado HR 0.56).⁶ Estos resultados consolidan la superioridad de esquemas con daratumumab como primera línea.

En el registro multicéntrico MYLACRE (n = 1029; Argentina, Brasil, Colombia, México y Panamá), solo una minoría recibió anticuerpos anti-CD38 de primera línea, concentrados en el sector privado.⁷ El acceso desigual se reflejó en una mediana de supervivencia global de 53.3 meses en instituciones privadas *versus* 44.6 meses en públicas (HR 0.84; IC95% 0.67-1.04)

y en un uso significativamente mayor de combinaciones con fármacos inmunomoduladores, inhibidores de proteasoma y daratumumab en el ámbito privado. Algunas series brasileñas confirman una tasa de respuesta global de aproximadamente 92% con daratumumab subcutáneo y toxicidad tratable.⁸ No obstante, un análisis de utilización y costos en oncología comunitaria de Estados Unidos estimó que 52 semanas de daratumumab con la pauta estándar cuestan alrededor de 167,826 dólares estadounidenses (USD) y que la mayor frecuencia de administración observada en la práctica eleva el costo anual a cerca de 199,180 USD (incremento de 31,354 USD). Esta carga económica, extrapolada a economías de ingreso medio, ayuda a explicar su limitada adopción en el sector público.⁹ Pese a estas barreras, los resultados clínicos locales reproducen los beneficios observados en ensayos pivotaes cuando el fármaco está disponible.

En conclusión, los anticuerpos anti-CD38 han transformado el tratamiento inicial del mieloma múltiple inelible a trasplante. La evidencia de largo plazo del estudio MAIA establece a D-Rd como estándar por su beneficio sostenido en supervivencia y su perfil de seguridad predecible. El ensayo CEPHEUS demuestra que D-VRd incrementa la profundidad de respuesta y la negatividad de enfermedad mínima residual, pero su interpretación para pacientes frágiles es limitada por la inclusión de casos con trasplante diferido y la baja representación de ECOG 2 o más. No existe, por ahora, evidencia concluyente de superioridad de D-VRd sobre D-Rd en población no apta. En pacientes con adecuada reserva funcional, los esquemas cuádruples con daratumumab son una opción razonable orientada a enfermedad mínima residual negativa. Se requieren ensayos comparativos directos y estudios pragmáticos por fragilidad, además de

estrategias que aseguren el acceso sostenible en América Latina.

REFERENCIAS

1. Fonseca R, Facon T, Hashim M, et al. First-line use of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone confers survival benefit compared with second-line use of daratumumab-based regimens in transplant-ineligible patients with multiple myeloma: analysis of different clinical scenarios. *Blood* 2021; 138 (Suppl 1): 118. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-144914>
2. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orłowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med* 2019; 380 (22): 2104-2115. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817249>
3. Facon T, Moreau P, Weisel K, et al. Daratumumab/lenalidomide/dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed myeloma: MAIA long-term outcomes. *Leukemia* 2025; 39 (4): 942-950. <https://doi.org/10.1038/s41375-024-02505-2>
4. Usmani SZ, Facon T, Hungria V, et al. Daratumumab plus bortezomib, lenalidomide and dexamethasone for transplant-ineligible or transplant-deferred newly diagnosed multiple myeloma: the randomized phase 3 CEPHEUS trial. *Nat Med* 2025. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03485-7>. Erratum in: *Nat Med* 2025. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03581-2>
5. Chong LL, Soon YY, Soekkojo CY, et al. Daratumumab-based induction therapy for multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021; 159: 103211. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.103211>
6. Gordan LN, Medhekar R, Fu AZ, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: A systematic literature review and meta-analysis. *Hematol Oncol* 2025; 43 (3): e70061. <https://doi.org/10.1002/hon.70061>
7. Hungria V, Gaiolla R, Galvez K, et al. Health care systems as determinants of outcomes in multiple myeloma: final results from the Latin American MYLACRE study. *Blood Adv* 2025; 9 (6): 1293-1302. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024013838>
8. Hungria V, Moura FL, Costa A, et al. Real-world data on the use of subcutaneous daratumumab plus bortezomib, thalidomide, and dexamethasone in transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Ann Hematol* 2025; 104 (5): 2787-2798. <https://doi.org/10.1007/s00277-025-06365-3>
9. Gordan LN, Marks SM, Xue M, et al. Daratumumab utilization and cost analysis among patients with multiple myeloma in a US community oncology setting. *Future Oncol* 2022; 18 (3): 301-309. <https://doi.org/10.2217/fon-2021-1072>