

Seguridad y efectividad de carfilzomib en mieloma múltiple en recaída/refractoriedad en práctica clínica

FORTES-GONZALEZ M. S.¹, ALVAREZ-PEQUEÑO L.², CARBAJALES ALVAREZ M.³, VAZQUEZ-BLANCO S.¹, HERRE-RO-POCH L.¹, ALVAREZ-PAYERO M.^{4,5}, CASTRO-DOMINGUEZ J. M.¹, DE MIGUEL BOUZAS J. C.¹, GARCIA BELOSO N.¹, VILLAMAYOR BLANCO L.¹.

1 Servicio de Farmacia, Hospital Povisa, Vigo, España.

2 Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Povisa, Vigo, España.

3 Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

4 Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, España.

5 Grupo de Investigación en Innovación en Farmacia Clínica (i-FARMA-Vigo). Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IIS Galicia Sur). SERGAS-UVIGO.

Fecha de recepción: 27/09/2024 Fecha de aceptación: 13/11/2024

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000300004>

RESUMEN

Objetivos: Carfilzomib es un inhibidor irreversible del proteasoma actualmente aprobado para el tratamiento del mieloma múltiple en recaída o refractario (MMRR). El objetivo del estudio fue evaluar la efectividad y seguridad de carfilzomib en el MMRR en práctica real.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo realizado en un hospital de tercer nivel. Criterios de inclusión: pacientes adultos con MMRR tratados con carfilzomib en combinación con dexametasona (Kd) o lenalidomida-dexametasona (KRd), que hubieran recibido previamente al menos bortezomib, ECOG 0-2. Variable principal: supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG). Variables secundarias: tasa de respuesta objetiva (ORR), duración objetiva de la respuesta (DOR) y toxicidad. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS® v23.

Resultados: Se incluyeron 30 pacientes tratados con Kd (n=15) o KRd (n=15), con una mediana de edad de 67 años (50-81). El 33% de los pacientes había sido trasplantado y el 27% eran refractarios a lenalidomida y bortezomib. Kd: SLP 10,5 (2,9-18,0) meses, SG 13,7 (1,4-26,0) meses, ORR 80% (40% ≥ MBRP) y DOR 6,1 (1,2-43,0) meses. KRd: SLP 7,1 (0,0-14,5) meses, SG 12,7 (5,7-19,6) meses, ORR 93% (40% ≥ muy buena respuesta parcial: MBRP) y DOR 7,0 (0,5-29,2) meses. Todos los pacientes experimentaron efectos adversos (EA), un 25% grado 3-4. Solo 1 paciente suspendió el tratamiento por toxicidad. Los EA más frecuentes fueron: trombocitopenia (93%), anemia (83%), hiperglucemia (73%), neutropenia (47%) e infecciones (43%).

Conclusiones: Carfilzomib ha demostrado cierto grado de beneficio en vida real en el tratamiento del MMRR con un aceptable perfil de toxicidad.

Palabras clave: Carfilzomib, mieloma múltiple, inhibidor del proteasoma, seguridad, resultados del tratamiento

Safety and effectiveness of carfilzomib in relapsed/refractory multiple myeloma, real world study

ABSTRACT

Objectives: Carfilzomib is an irreversible proteasome inhibitor currently aprobed for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). The aim of this study was to assess effectiveness and safety of carfilzomib in RRMM in a real world setting.

Methods: A restrospective, observational study was conducted on a third level hospital. Inclusion criteria: patients with RRMM treated with carfilzomib plus dexamethasone (Kd) or lenalidomide and dexamethasone (KRd), previously treated with at least bortezomib, and ECOG 0-2. Primary endpoint: progression free survival (PFS) and overall survival (OS). Secondary endpoints: overall response rate (ORR), duration of response (DOR) and toxicity. The statistical analysis was performed with SPSS v.23 software.

Results: A total of 30 patients treated with Kd (n=15) or KRd (n=15) were included. Median age was 67 (50-81) years. Overall, 33% of patients had a hematopoietic stem cell transplant and 27% were considered lenalidomide and bortezomib-refractory. Kd: PFS 10.5 (2.9-18.0) months, OS 13.7 (1.4-26.0) months, ORR 80.0% (40.0% ≥ VGPR) y DOR 6.1 (1.2-43.0) months. KRd: PFS 7.1 (0.0-14.5) months, OS 12.7 (5.7-19.6) months, ORR 93.0% (40.0% ≥ Very good partial response: VGPR) and DOR 7.0 (0.5-29.2) months. All patients experienced adverse events (AE), 25.0% grade 3-4. Only one patient discontinued treatment due to toxicity. Most common AE were: thrombocytopenia (93%), anemia (83%), hyperglycemia (73%), neutropenia (47%) and infections (43%).

Conclusions: Carfilzomib has shown certain degree of benefit with an acceptable safety profile in the treatment of RRMM in a real world setting.

Keywords: Carfilzomib, multiple myeloma, proteasome inhibitors, safety, treatment outcome

INTRODUCCIÓN

Después del linfoma y la leucemia, el mieloma múltiple (MM) supone la tercera neoplasia hematológica más frecuente en España, con una incidencia en 2022 de 3.434 casos nuevos y 2.098 muertes¹. Se trata de una proliferación de células plasmáticas que infiltran la médula ósea, que se caracteriza por una producción anormal de inmunoglobulina monoclonal (proteína M o componente monoclonal) que se secreta en sangre y/o orina. El crecimiento descontrolado de las células mielomatosas da lugar a los síntomas CRAB (calcio aumentado, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas)². En los últimos años el tratamiento del MM ha experimentado un gran cambio, debido al desarrollo de nuevos agentes que han contribuido a mejorar el pronóstico de estos pacientes, pero también han aumentado la complejidad del manejo de la patología^{3,4}.

Según las últimas recomendaciones del Grupo Español de MM deberían tratarse los pacientes con MM con síntomas CRAB y aquellos pacientes con MM asintomático de alto riesgo⁵. El tratamiento depende de la elegibilidad del paciente para un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. De forma general, se consideran candidatos a trasplante los pacientes <65 años sin comorbilidades que lo contraindiquen, debiéndose valorar de forma individualizada en pacientes con edades entre 65-70 años⁵. En pacientes candidatos a trasplante, las guías ESMO actualmente recomiendan de forma preferente bortezomib-lenalidomida-dexametasona (VRd) o daratumumab-bortezomib-talidomida-dexametasona (Dara-VTD) como esquemas de inducción⁶. Por otro lado, para el manejo del paciente no candidato a trasplante, el estándar de tratamiento consiste en VRd, daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) o daratumumab-bortezomib-melfalan-prednisona (Dara-VMP)⁶.

El MM se considera una enfermedad incurable. Los fármacos incorporados en los últimos años han reducido las tasas de recaída, aunque éstas siguen siendo elevadas, incluso en pacientes con buena respuesta a un primer tratamiento⁷. Dependiendo de la respuesta clínica al primer tratamiento podemos hablar de MM en recaída, refractario o recaído y refractario⁵. La respuesta al tratamiento disminuye con cada recaída, siendo la supervivencia inferior a 1 año en los casos refractarios o intolerantes a bortezomib e inmunomoduladores (iMID)^{8,9}. Las guías de práctica clínica recomiendan, ante una primera recaída, un segundo trasplante si el paciente continúa siendo candidato⁶.

Para la elección del tratamiento se tendrán en cuenta factores relacionados con el paciente, la respuesta y toxicidad al tratamiento previo recibido^{5,6}. Así, pacientes que hayan sido tratados en primera línea con esquemas basados en bortezomib, deberían recibir en segunda línea regímenes basados en iMID y viceversa⁶.

Carfilzomib es un inhibidor del proteasoma de segunda generación¹⁰. Ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con MM que han recibido al menos un tratamiento previo, tras haber demostrado mejorar la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en combinación con lenalidomida-dexametasona (estudio ASPIRE) o dexametasona sola (estudio ENDEAVOR)^{11,12,13}.

El objetivo del presente estudio es evaluar el beneficio de carfilzomib en el tratamiento del MM en recaída o refractario (MMRR) en vida real, en términos de efectividad y seguridad.

MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio y tratamiento

Estudio observacional retrospectivo descriptivo de tratamiento realizado entre marzo de 2017 y diciembre de 2021 en un hospital de tercer nivel. Los criterios de inclusión fueron: adultos (≥ 18 años), diagnóstico de MMRR, haber recibido al menos una línea de tratamiento previa con bortezomib, ser tratados con carfilzomib en combinación con lenalidomida-dexametasona (KRd) o con dexametasona sola (Kd) y Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0-2. Se excluyeron aquellos pacientes que no hubieran completado todas las dosis del primer ciclo de tratamiento con carfilzomib. El estudio fue aprobado en octubre de 2021 por el Comité de ética de la investigación con medicamentos de Galicia (CEIm-G), con código de registro 2021/393. Se respetaron los principios fundamentales de la Declaración de Helsinki, el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y biomedicina y legislación vigente.

Se registraron variables demográficas (edad, sexo, ECOG) y clínicas (componente monoclonal, cadenas ligeras, presencia de enfermedad extramedular, afectación renal, antecedentes de neuropatía periférica, pronóstico, número de tratamientos previos y mejor respuesta al último recibido). Para determinar el pronóstico de la enfermedad se utilizaron el International Staging System (ISS) y Revised International Staging System (RISS)¹⁴. La clasificación del

riesgo citogenético se realizó acorde a la calculadora mSMART de la Clínica Mayo¹⁵.

Las variables relacionadas con el tratamiento fueron: tipo de esquema con carfilzomib, dosis, número de ciclos, duración del tratamiento y motivo de fin. Carfilzomib fue administrado inicialmente 2 días consecutivos a la semana de acuerdo a las condiciones autorizadas en ficha técnica. A partir de octubre de 2020, tras la publicación del estudio CHAMPION-1 y ARROW, la mayoría de pacientes pasaron a un régimen de administración única semanal, para mejorar la calidad de vida disminuyendo el número de visitas a hospital de día^{16,17}. Se consideraron refractarios a los tratamientos previos con bortezomib o lenalidomida aquellos pacientes que progresaron durante el tratamiento con estos fármacos, o dentro de los 2 meses posteriores a la finalización del mismo.

Variables de efectividad y seguridad

Las variables principales de efectividad fueron la SLP (tiempo desde el inicio de tratamiento con carfilzomib hasta la progresión o muerte por cualquier causa) y SG (tiempo desde el inicio de carfilzomib hasta la muerte por cualquier motivo). Se realizó un análisis por subgrupos en función del número de líneas previas de tratamiento recibidas.

Como variables secundarias se incluyeron: tasa de respuesta objetiva (ORR), duración objetiva de la respuesta (DOR) y toxicidad del tratamiento. La respuesta al tratamiento fue estimada de acuerdo a los criterios del IMWG: respuesta completa (RC), respuesta completa estricta (RCe), muy buena respuesta parcial (MBRP), respuesta parcial (RP), respuesta mínima (RM), enfermedad estable (EE) y progresión de la enfermedad (PD)¹⁸. Las tasas de respuesta se estimaron como porcentajes de la mejor respuesta obtenida. La DOR se determinó en la población de pacientes respondedores (aquellos que alcanzaron una respuesta $\geq$ RP).

La clasificación de los efectos adversos (EA) se realizó de acuerdo a los Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE) versión 5.0. Las alteraciones en los parámetros de laboratorio se consideraron EA cuando fueron detectados en al menos 2 analíticas consecutivas. También se evaluaron las consecuencias: retraso o reducciones de dosis, suspensión de tratamiento o ingreso hospitalario.

Los datos se obtuvieron de la historia clínica electrónica y del programa de validación de tratamiento de pacientes oncológicos (Farmis-Oncofarm®). El tratamiento de datos se realizó de acuerdo

a la normativa vigente: Reglamento (UE) 2016/679 y del Parlamento Europeo y del Consejo, del 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de datos, y Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

Análisis estadístico

El análisis descriptivo de las variables cualitativas se realizó mediante: frecuencia absoluta y porcentaje (para variables cualitativas), media y desviación estándar (DE) (variables cuantitativas con distribución normal) o mediana y rango (variables continuas que no se ajustaban a distribución normal).

Las curvas de supervivencia se analizaron mediante Kaplan-Meier. Los resultados de SG y SLP se expresaron como mediana e intervalo de confianza al 95%. Se utilizó log-Rank test para comparar las curvas de supervivencia. Se empleó como nivel de significación estadística $p < 0,05$.

El tratamiento estadístico de datos se realizó con el Software SPSSv23.

RESULTADOS

Características de la población

Un total de 34 pacientes con MMRR fueron tratados con carfilzomib durante el periodo de estudio. Se excluyeron: 2 pacientes por no haber completado todas las dosis del primer ciclo con carfilzomib y 2 pacientes de los que no se pudo obtener consentimiento informado por traslado a otra área sanitaria (Figura 1).

Se incluyeron en el análisis un total de 30 pacientes que fueron tratados con Kd ($n=15$) o KRd ($n=15$). Las características basales de la muestra se detallan en la tabla 1. La mediana de edad al inicio de tratamiento con carfilzomib fue de 67 (50-81) años (53% hombres). La mayoría de pacientes tenían MM de tipo IgG (40%), cadenas ligeras kappa (67%), ISS III (50%) y ECOG 1 (60%). Las alteraciones citogenéticas de alto riesgo detectadas fueron: $t(4;14)$, $t(14;16)$, $del17p$, $gan1q$.

La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de carfilzomib fue de 1,3 (0,2-17,4) años. Todos los pacientes habían recibido tratamiento previo con bortezomib, y el 80% también un inmunomodulador (iMID). Se consideraron doblemente refractarios (a bortezomib y lenalidomida) el 27%. El 33% de los pacientes había sido trasplantado previamente.

Tabla 1. Características basales de la muestra

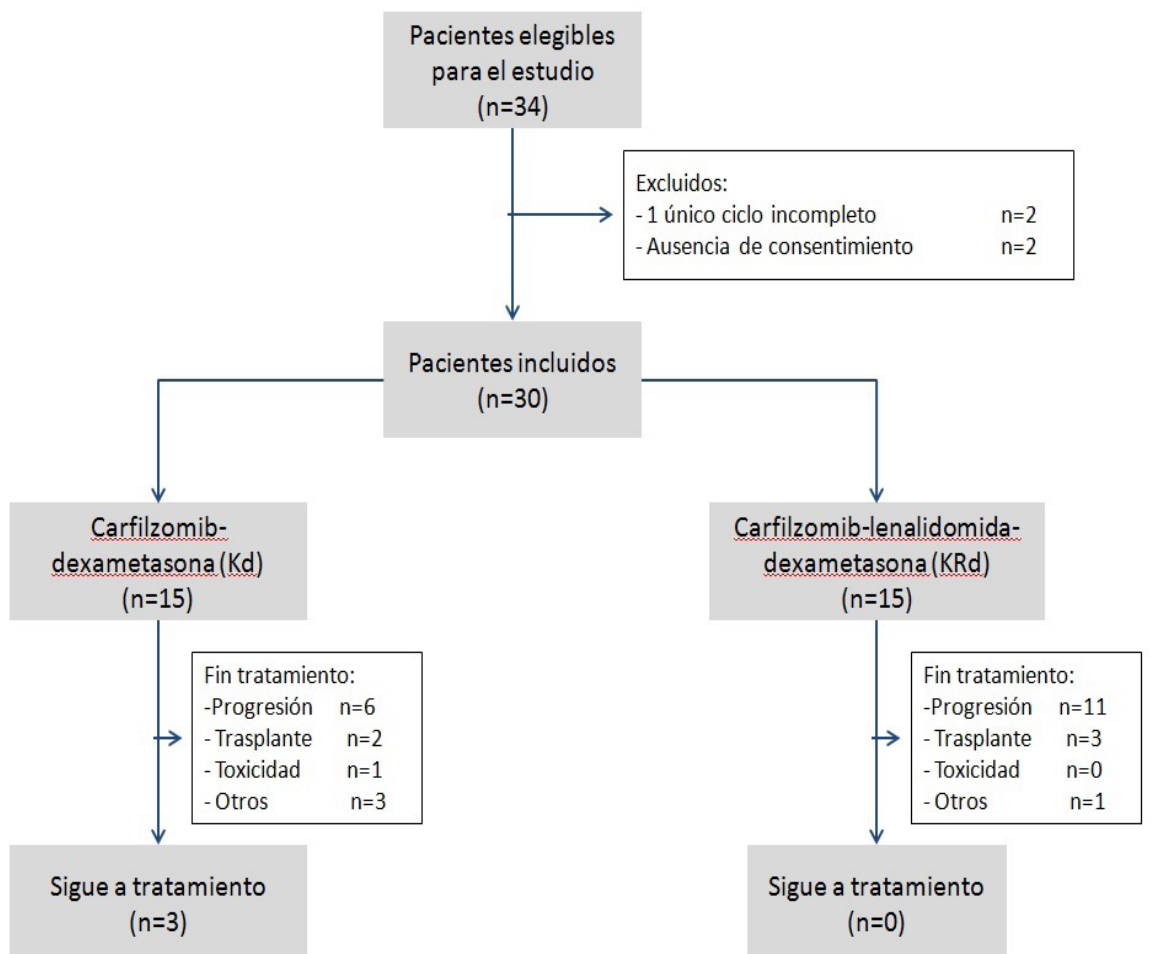
Variable	Kd (n=15)	KRd (n=15)	Total (n=30)
Edad, mediana (rango)	73 (53-81)	62 (50-79)	67 (50-81)
Sexo hombre, n (%)	7 (47)	9 (60)	16 (53)
Tipo de MM, n (%)			
IgA	5 (33)	4 (27)	9 (30)
IgD	1 (7)	0 (0)	1 (3)
IgG	7 (47)	5 (33)	12 (40)
Solo CLL	2 (13)	4 (27)	6 (20)
No secretor	0 (0)	2 (13)	2 (7)
Isotipo CLL, n (%)			
kappa	11 (73)	9 (60)	20 (67)
lambda	4 (27)	6 (40)	10 (33)
Riesgo citogenético, n (%)			
Estándar	15 (100)	10 (67)	25 (83)
Alto	0 (0)	5 (33)	5 (17)
Estado ISS, n (%)			
I	5 (33)	4 (27)	9 (30)
II	2 (13)	4 (27)	6 (20)
III	8 (53)	7 (47)	15 (50)
Estadio RISS, n (%)			
I	5 (33)	3 (20)	8 (27)
II	8 (53)	8 (53)	16 (53)
III	2 (13)	4 (27)	6 (20)
ECOG, n (%)			
0	1 (7)	4 (27)	5 (17)
1	11 (73)	7 (47)	18 (60)
2	3 (20)	4 (27)	7 (23)
ClCr (ml/min), n(%)			
<30	1 (7)	1 (7)	2 (7)
30-49	3 (20)	1 (7)	4 (13)
50-79	6 (40)	4 (27)	10 (33)
≥80	5 (33)	9 (60)	14 (47)

ClCr (Aclaramiento de creatinina), CLL (cadenas ligeras), ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), Ig: (inmunoglobulina), iMID (inmunomodulador), ISS (International Staging System), Kd (carfilzomib-dexametasona), KRd (carfilzomib-lenalidomida-dexametasona), MM (mieloma múltiple), NP (Neuropatía periférica), R (refractario), RISS (Revised International Staging System)

Tabla 2. Respuesta al tratamiento con carfilzomib

Variable	Kd (n=15)	KRd (n=16)	Total (n=31)
ORR, n (%)	12 (80)	14 (93)	27 (87)
Mejor respuesta, n (%)			
RCe	0 (0)	0 (0)	0 (0)
RC	0 (0)	1 (7)	1 (3)
MBRP	6 (40)	5 (33)	11 (35)
RP	6 (40)	8 (53)	15 (48)
RM	2 (13)	0 (0)	2 (6)
EE	0 (0)	1 (7)	1 (3)
PD	1 (7)	0 (0)	1 (3)
DOR meses, mediana (rango)	6,1 (1,2-43,0)	7,0 (0,5-29,2)	6,1 (0,5-43,0)

DOR (duración objetiva de respuesta), EE (enfermedad estable), Kd (carfilzomib-dexametasona), KRd (carfilzomib-lenalidomida-dexametasona), MBRP (muy buena respuesta parcial), ORR (tasa de respuesta objetiva), PD (progresión de la enfermedad), RC (Respuesta completa), RCe (Respuesta completa estricta), RM (respuesta mínima), RP (respuesta parcial), RISS (Revised International Staging System)

Figura 1. Diagrama de pacientes

Kd: carfilzomib-dexametasona; KRd: carfilzomib-lenalidomida-dexametasona

Flujo de pacientes en la realización del estudio.

Efectividad

El intervalo de administración de carfilzomib inicialmente fue dos veces por semana en el 73% de los pacientes (20-56 mg/m² con Kd o 20-27 mg/m² con KRd), de los cuales el 18% de estos pacientes cambió a la administración semanal en octubre de 2020. El 27% recibió infusión intravenosa semanal desde el inicio (20-70 mg/m² con Kd o 20-56 mg/m² con KRd). La mediana de ciclos recibidos fue 5 (1-20) y la duración del tratamiento de 4,3 (0,5-19,1) meses para la población global, siendo 3,1 (0,5-19,1) meses para Kd y 5,4 (0,7-17,7) meses para KRd.

En el momento del análisis final, a 31 de diciembre de 2021, un 10% (n=3) de los pacientes continuaban en tratamiento, 70% (n=21) había experimentado progresión de la enfermedad y el 53% (n=16) había fallecido. Los principales motivos para discontinuar el tratamiento fueron: progresión (57%), trasplante (17%), toxicidad (3%) y otros (13%).

En las figuras 2 y 3 se muestran las variables principales del estudio. La mediana de SLP fue 7,1 meses (IC95% 0,0-14,7) y de SG 12,7 meses (IC95% 5,7-19,7), sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas en SLP ni en SG entre los diferentes esquemas. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en SLP en función del número de líneas previas de tratamiento recibidas para Kd (mediana no alcanzada tras 1 línea previa vs 5,0 meses tras ≥ 2 líneas, $p=0,398$) ni para KRd (7,1 meses tras 1 línea previa vs 5,6 meses tras ≥ 2 líneas, $p=0,507$). Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas en SG según el número de líneas previas: para Kd (13,7 meses tras 1 línea vs 5,9 meses tras ≥ 2 líneas, $p=0,488$) ni para KRd (12,7 meses tras 1 línea vs 8,7 meses tras ≥ 2 líneas, $p=0,253$).

La proporción de pacientes que alcanzó la ORR fue del 87% (3% RC, 37% MBRP, 47% RP). La tasa de respuesta según el esquema empleado se puede observar en la tabla 2. La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 44 (3-254) días. El 87% de los pacientes se consideraron respondedores y la DOR fue de 6,1 (0,5-43) meses. Un total de 5 pacientes (17%) pudieron ser llevados a trasplante tras haber alcanzado al menos RP (40% con Kd, 60% con KRd). Tras haber realizado dicho procedimiento, los pacientes se encontraban en el momento del análisis en: RCe (n=1), RC (n=1), MBRP (n=1), RP (n=1) y un paciente todavía no había sido evaluado. El paciente en RCe

había recibido carfilzomib como tratamiento de rescate tras haber progresado un primer autotrasplante.

Seguridad

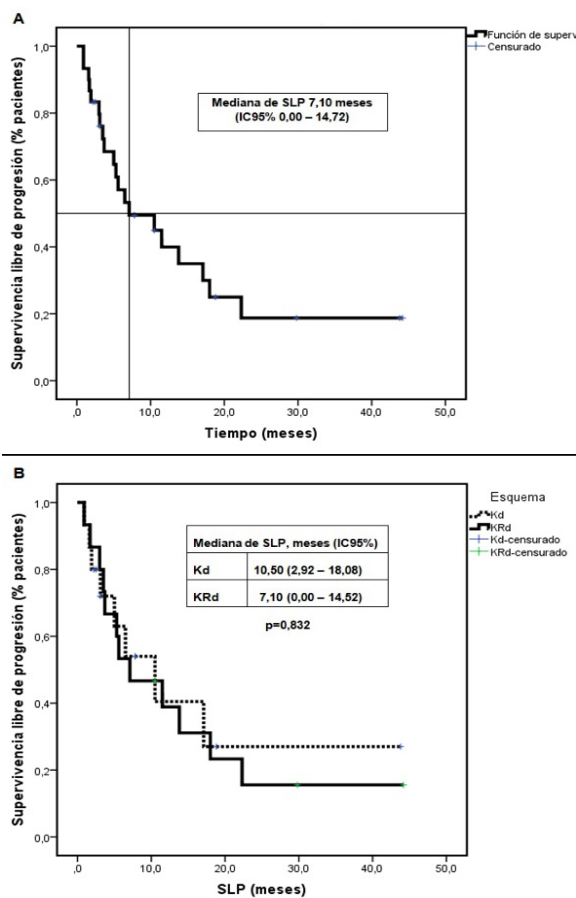
En la tabla 3 se muestra detallado el perfil de toxicidad de los esquemas que contienen carfilzomib. Todos los pacientes experimentaron algún tipo de EA, con una media de 7 ± 3 EA/paciente. La mayoría de EA fueron leves, con un 25% de acontecimientos grado 3-4.

Los EA más frecuentes fueron: trombocitopenia (93%), anemia (83%), hiperglucemia (73%), neutropenia (47%) e infecciones (43%). Los EA graves más frecuentes fueron los de tipo hematológico. Solo se produjo la suspensión del tratamiento por toxicidad en 1 paciente, debido al mal control de la tensión arterial. Hubo reducciones de dosis de carfilzomib en el 7% de los pacientes (50% origen infeccioso, 25% trombopenia y 25% elevación de transaminasas). Se requirió hospitalización en el 23% de los pacientes, con una media de 8 ± 5 días de estancia hospitalaria por ingreso. Los motivos más frecuentes de hospitalización fueron: infecciones (40%) y dolor óseo (23%). No hubo muertes por toxicidad del tratamiento.

DISCUSIÓN

El tratamiento de rescate del MMRR es una parte esencial del abordaje terapéutico de esta patología ya que la pérdida de respuesta al tratamiento es habitual⁷. En nuestro estudio realizamos una revisión retrospectiva de pacientes con MMRR tratados con Kd y KRd. Aunque no se compararon de forma directa, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en SLP ni SG con ambas combinaciones.

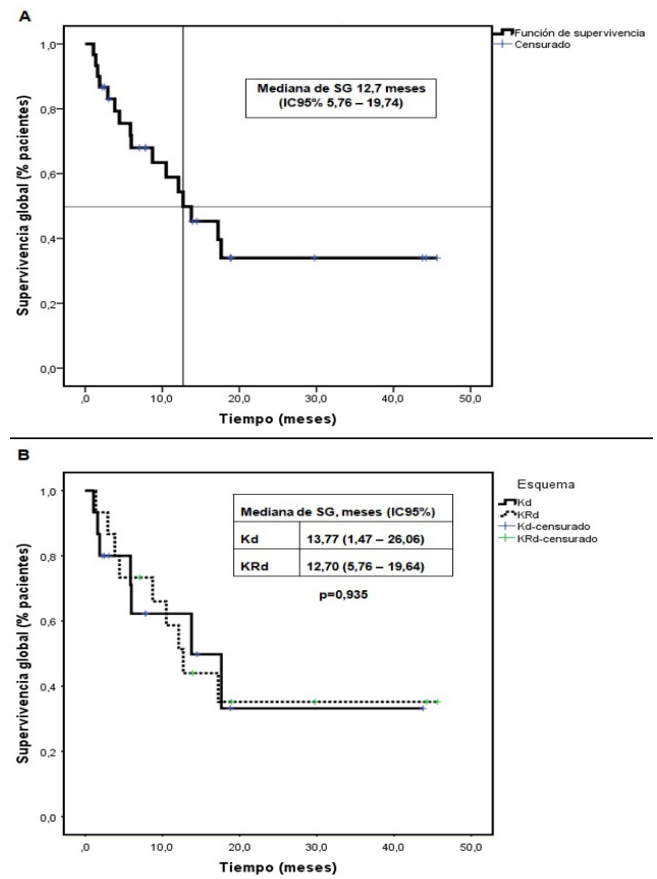
En cuanto a KRd, encontramos una supervivencia (SG 12,7 meses, SLP 7,1 meses) inferior a la demostrada en el ASPIRE (SG 48,3 meses, SLP 26,3 meses)¹⁹. Las características basales de nuestros pacientes podrían explicar en parte estas diferencias. En nuestra muestra, un tercio de los pacientes eran refractarios a bortezomib (27% doblemente refractarios), mientras que el pivotal excluía a pacientes que habían progresado durante el tratamiento con bortezomib o lenalidomida, lo que limita la validez externa del mismo⁹. Mayor grado de concordancia hallamos con la SG de un estudio israelí en vida real (12,2 meses) que incluía a pacientes tratados con KRd y Kd, cuya cohorte de pacientes se asemeja más a la nuestra en edad, pronóstico y refractariedad²⁰. Nuestros resultados son superiores a los cosechados por otro

Figura 2. Supervivencia libre de progresión (SLP)

En el análisis de supervivencia libre de progresión se muestran por separado A) Mediana de SLP global del total de pacientes y B) Mediana de SLP del esquema Kd (carfilzomib-dexametasona) versus KRd (carfilzomib-lenalidomida-dexametasona)

estudio español en práctica clínica habitual, con una SG de 8,6 meses²¹.

Por otro lado, nuestra SLP contrasta con la obtenida en dos experiencias en vida real de grupos italianos, con una mediana de 24 meses²² y 19,8 meses²³. La presencia de un mayor porcentaje de alteraciones citogenéticas (33%) podría haber influido negativamente en el pronóstico y supervivencia²⁴ en esta muestra respecto a otras series (ASPIRE 12,6%, Mele et al 6,0%)^{12,22}. Nuestros datos son ligeramente superiores a los obtenidos por otro estudio (SLP 4,9 meses)²⁰. El número de líneas previas también tiene valor pronóstico en la efectividad de carfilzomib²⁵. Aunque nuestro estudio no tiene suficiente poder estadístico como para detectar diferencias estadísticamente significativas en un análisis de subgrupos, parece existir cierta tendencia a presentar mayor supervivencia cuanto más pronto se administra el tratamiento: SG 12,7 meses y SLP 71

Figura 3. Supervivencia global (SG)

En el análisis de supervivencia global se muestran por separado A) Mediana de SG del total de pacientes y B) Mediana de SG del esquema Kd (carfilzomib-dexametasona) versus KRd (carfilzomib-lenalidomida-dexametasona)

meses en primera recaída frente a SG 8,7 meses y SLP 5,6 meses en segunda recaída y posteriores. Posicionar al fármaco debería ser un objetivo prioritario de sucesivos estudios para alcanzar el mayor beneficio posible de la terapia. La tasa de respuesta de KRd (ORR 93%, RC 7%) es consistente con datos reportados previamente por otros estudios, aunque se ha constatado una menor profundidad en la respuesta: ORR 87,1% (31,8% RC), 83% (21% RC) y 79% (37% RC)^{12,22,23}.

En lo que respecta al doblete con Kd, encontramos divergencia con la supervivencia arrojada por el pivotal ENDEAVOR (SLP 18,7 meses, SG 47 meses), que es muy superior a la de nuestro estudio (SLP 10,5 meses, SG 13,7 meses)^{13,26,27}. Estas diferencias se podrían atribuir a que el pivotal excluía a pacientes que hubieran recibido bortezomib en los 6 meses previos sin alcanzar RP, y a que tampoco pudo demostrar beneficio en pacientes refractarios a lenalidomida en el

Tabla 3. Perfil de toxicidad

Evento adverso	Kd (n=15)		KRd (n=15)		Total (n=30)	
Grado de toxicidad	G1-2	G3-4	G1-2	G3-4	G1-2	G3-4
EA hematológicos, n (%)						
Trombocitopenia	7 (47)	7 (47)	4 (27)	10 (67)	11 (37)	17 (57)
Anemia	9 (60)	3 (20)	4 (27)	9 (60)	13 (43)	12 (40)
Neutropenia	1 (7)	2 (13)	2 (13)	9 (60)	3 (10)	11 (37)
Alteraciones analíticas, n (%)						
Hiperglucemia	7 (47)	1 (7)	11 (73)	3 (20)	18 (60)	4 (13)
Hipocalcemia	4 (27)	1 (7)	6 (40)	0 (0)	10 (33)	1 (3)
Aumento transaminasas	2 (13)	0 (0)	4 (27)	4 (27)	6 (20)	4 (13)
Hipopotasemia	2 (13)	0 (0)	3 (20)	0 (0)	5 (17)	0 (0)
Hiponatremia	0 (0)	0 (0)	2 (13)	0 (0)	2 (7)	0 (0)
Hiperpotasemia	0 (0)	1 (7)	1 (7)	0 (0)	1 (3)	1 (3)
Hipofosfatemia	0 (0)	0 (0)	2 (13)	0 (0)	2 (7)	0 (0)
Otros EA, n (%)	Sin graduar		Sin graduar		Sin graduar	
Infecciones	5 (33)		8 (53)		13 (43)	
Astenia	7 (47)		4 (27)		11 (37)	
Edema	4 (27)		5 (33)		9 (30)	
Disnea	5 (33)		2 (13)		7 (23)	
Dolor óseo	3 (20)		3 (20)		6 (20)	
Pérdida de apetito	3 (20)		3 (20)		6 (20)	
Diarrea	1 (7)		4 (27)		5 (17)	
Neuropatía	1 (7)		4 (27)		5 (17)	
Estreñimiento	0 (0)		4 (27)		4 (13)	
Hipertensión	1 (7)		3 (20)		4 (13)	
Insuficiencia cardíaca	3 (20)		0 (0)		3 (10)	
Dolor abdominal	0 (0)		2 (13)		2 (7)	
Síndrome coronario agudo	1 (7)		1 (7)		2 (7)	
Cefalea	0 (0)		1 (7)		1 (3)	
Fibrilación auricular	0 (0)		1 (7)		1 (3)	
Insomnio	0 (0)		1 (27)		1 (3)	
Trombosis venosa	0 (0)		1 (7)		1 (3)	
Vómitos	0 (0)		1 (7)		1 (3)	

EA (efectos adversos), G (grado); Kd (carfilzomib-dexametasona), KRd (carfilzomib-lenalidomida-dexametasona)

análisis de subgrupos, mientras que en nuestra serie la mitad de los pacientes eran refractarios a lenalidomida¹³. Cabe destacar que nuestros pacientes eran ligeramente más mayores (mediana de edad 73 vs 65 años), presentaban peor estado funcional (20% ECOG 2 vs 6%) y estadio más avanzado (ISS II-III 66% vs 56%). Sin embargo, la SLP fue similar a la obtenida por la cohorte de alto riesgo (SLP 8,8 meses) en un sub-análisis del ENDEAVOR²⁸. Por otro lado, el 73% de nuestros pacientes había recibido Kd tras ≥ 2 líneas previas, lo que también podría haber contribuido a empeorar los resultados²⁹: SLP no alcanzada y SG 13,7 meses en primera recaída frente a SLP 5 meses y SG 5,9 meses en segunda y posteriores. Existe mayor grado de concordancia con la ORR de nuestra serie (80%) y la reportada por el pivotal (ORR 77%)¹³, pero difiere con otras cohortes con ORR 38,9%, 37,5% y 91,4%^{20,21,30}. Si bien hay que tener en cuenta que esta última referencia se limitaba a la segunda línea de tratamiento.

Todos los pacientes experimentaron algún acontecimiento adverso, aunque en su mayoría fueron leves y se manejaron con tratamiento de soporte específico. El perfil de toxicidad es comparable al reportado previamente, aunque difiere en incidencia de algunos EA. Los EA más frecuentes fueron trombocitopenia (93%) y anemia (83%), lo que podría atribuirse al inicio del fármaco en estadios más avanzados, y a que las alteraciones analíticas son más fáciles de detectar que los síntomas subjetivos, que tienen que ser reportados por el paciente. También detectamos una mayor incidencia de infecciones, que podría deberse a que en los pivotaes solo se incluyeron infecciones del tracto respiratorio superior, y en nuestra serie no se diferenció el tipo de infección. La incidencia de neuropatía periférica fue similar a la reportada por los ensayos clínicos. El porcentaje de diarrea, náuseas y vómitos fue menor, y no se encontró pirexia ni calambres^{12,13}. El diseño retrospectivo hace que el estudio esté sujeto a sesgos de información y podría justificar la infranotificación de algunos EA y la falta de gradación de los mismos. Otra importante limitación es el reducido tamaño de muestra, que impide realizar análisis de subgrupos con garantías. Una futura línea de investigación podría ser la evaluación de los resultados en pacientes que han recibido carfilzomib únicamente en segunda línea en cohortes más numerosas de pacientes y analizar el impacto de diversos factores predictores de respuesta.

CONCLUSIONES

En resumen, las tasas de respuesta son consistentes con las reportadas previamente, aunque la profundidad parece ser menor, lo que podría justificar la supervivencia de la serie, más reducida que en los estudios pivotaes. En estos hallazgos podría haber influido el hecho de tratarse de una población más envejecida, en estadios más avanzados de la enfermedad y altamente pre-tratados. A pesar de ello, carfilzomib ha posibilitado el trasplante en algunos pacientes que eran candidatos pero no conseguían suficiente respuesta con los tratamientos previos. El perfil de seguridad presenta cierto grado de concordancia, sin haber hallado nuevos acontecimientos no descritos previamente. En conclusión, carfilzomib ha demostrado cierto grado de beneficio en vida real en el tratamiento del MMRR con un aceptable perfil de toxicidad. Sería necesario realizar más estudios en práctica clínica, con muestras más numerosas para confirmar los resultados encontrados.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization-International Agency for Research On Cancer (IARC). Global Cancer Observatory [Base de datos en Internet]. Lyon: IARC;1965 [citado 7 febrero 2024]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/>
2. Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1046-60.
3. Shah UA, Mailankody S. Emerging immunotherapies in multiple myeloma. *BMJ*. 2020;370:m3176.
4. Touzeau C, Quignot N, Meng J, Jiang H, Khachatryan A, Singh M, et al. Survival and treatment patterns of patients with relapsed or refractory multiple myeloma in France — a cohort study using the French National Healthcare database (SNDS). *Ann Hematol*. 2021;100(7):1825–1836.
5. Grupo Español de Mieloma. Guía de Mieloma Múltiple [Internet]. Madrid: Luzán 5 Health Consulting, S.A.; 2021 [citado 14 enero 2022]. Disponible en: <https://www.sehh.es/publicaciones/guias-recomendaciones>
6. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021 Mar;32(3):309–322.
7. Laubach J, Garderet L, Mahindra A, Gahrton G, Caers J, Sezer O, et al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia*.

2016;30(5):1005–17.

8. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, Morgan G, Richardson PG, Crowley J, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: A multicenter international myeloma working group study. *Leukemia*. 2012;26(1):149–57.

9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de Carfilzomib (Kyprolis®) en Mieloma Múltiple. [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad;2018 [citado 14 enero 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-carfilzomib-Kyprolis-mieloma-multiple.pdf>

10. Groen K, van de Donk N, Stege C, Zweegman S, Nijhof IS. Carfilzomib for relapsed and refractory multiple myeloma. *Cancer Manag Res*. 2019;11:2663–2675.

11. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Kyprolis® Ficha técnica del medicamento [Internet].Amsterdam; 2015 [citado 14 enero 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151060001/FT_1151060001.html.pdf

12. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372(2):142–52.

13. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*. 2016;17(1):27–38.

14. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2863–9.

15. Mayo Clinic. mSMART (Stratification for Myeloma & Risk-Adapted Therapy) Treatment Guidelines [Internet]. Rochester: Mayo Clinic; 2007 [citado 14 enero 2022]. Disponible en: <https://www.msma.org/mm-treatment-guidelines>

16. Berenson JR, Cartmell A, Bessudo A, Lyons RM, Harb W, Tzachanis D, et al. CHAMPION-1: a phase 1/2 study of once-weekly carfilzomib and dexamethasone for relapsed or refractory multiple

myeloma. *Blood*. 2016;127(26):3360–3368.

17. Moreau P, Mateos M-V, Berenson JR, Weisel K, Lazzaro A, Song K, et al. Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):953–964.

18. Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20(9):1467–73.

19. Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, Facon T, Goldschmidt H, Jakubowiak A, et al. Improvement in Overall Survival With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2018;36(8):728–734.

20. Muchtar E, Gatt ME, Rouvio O, Gansel C, Chubar E, Surui C, et al. Efficacy and safety of salvage therapy using Carfilzomib for relapsed or refractory multiple myeloma patients: a multicentre retrospective observational study. *Br J Haematol*. 2016;172(1):89–96.

21. Pascual-Marmaneu O, Montañés-Pauls B, Bellés-Medal M, Alvarez-Arroyo L, Serrano-Picazo L, Ferrando-Piqueres, R. Experiencia en práctica clínica de carfilzomib para mieloma múltiple refractario y/o en recaída. *Rev OFIL ILAPHAR*. 2018;28(4):300–305.

22. Mele A, Prete E, De Risi C, Citiso S, Greco G, Falcone AP, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients: the real-life experience of Rete Ematologica Pugliese (REP). *Ann Hematol*. 2021;100(2):429–436.

23. Rocchi S, Tacchetti P, Pantani L, Mancuso K, Rizzello I, di Giovanni Bezzi C, et al. A real-world efficacy and safety analysis of combined carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) in relapsed/refractory multiple myeloma. *Hematol Oncol*. 2021;39(1):41–50.

24. Avet-Loiseau H, Fonseca R, Siegel D, Dimopoulos MA, Špička I, Masszi T, et al. Carfilzomib significantly improves the progression-free survival of high-risk patients in multiple myeloma. *Blood*. 2016;128(9):1174–80.

25. Dimopoulos MA, Stewart AK, Masszi T, Špička I, Oriol A, Hájek R, et al. Carfilzomib–lenalidomide–dexamethasone vs lenalidomide–dexamethasone in relapsed multiple myeloma by previous treatment. *Blood Cancer J*. 2017;7(4):e554.

26. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky

R, Joshua D, Chng W-J, Oriol A, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(10):1327–1337.

27. Orlowski RZ, Moreau P, Niesvizky R, Ludwig H, Oriol A, Chng WJ, et al. Carfilzomib-Dexamethasone Versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019;19(8):522–530.e1.

28. Chng W-J, Goldschmidt H, Dimopoulos MA, Moreau P, Joshua D, Palumbo A, et al. Carfilzomib–dexamethasone vs bortezomib–dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR. *Leukemia.* 2017;31(6):1368–1374.

29. Moreau P, Joshua D, Chng W-J, Palumbo A, Goldschmidt H, Hájek R, et al. Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia.* 2017;31(1):115–122.

30. Steinmetz HT, Singh M, Lebioda A, Gonzalez-McQuire S, Rieth A, Schoehl M, et al. Patient Characteristics and Outcomes of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in Patients Treated with Proteasome Inhibitors in Germany. *Oncol Res Treat.* 2020;43(9):449–459.