



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de carfilzomib (Kyprolis®) en mieloma múltiple

IPT, 45/2018. V1

Fecha de publicación: 16 de agosto de 2018<sup>†</sup>

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células B caracterizada por la proliferación en la médula ósea de un clon de células plasmáticas que, generalmente, producen y secretan una paraproteína monoclonal que puede ser detectada en el suero o en la orina (1).

Representa aproximadamente el 10% de los tumores hematológicos y en torno a un 1% de la totalidad de los tumores malignos. En la Unión Europea se diagnostican aproximadamente 39.000 nuevos casos cada año (2), con una tasa anual estandarizada por edad de 3-5 casos nuevos por cada 100.000 habitantes y año y una media de edad al diagnóstico de 66 años (2-4). En Europa, las tasas de supervivencia global a los cinco años se encuentran entre el 23% y el 47% (5) y a los 10 años se estima en un 18% (6); casi el 29% muere al año del diagnóstico (7). En España no existen estudios que permitan establecer la incidencia real del MM, aunque si es posible establecer que su incidencia alcanza el 1,1% del total de todos los tumores, con una prevalencia estimada a 5 años de 5.740 casos (8).

Desde el punto de vista de su expresividad clínica, el MM es una entidad profundamente heterogénea. Los criterios diagnósticos para MM sintomático actualmente utilizados (para diferenciarlo del MM quiescente y la gammapatía monoclonal de significado incierto) son los propuestos por el *International Myeloma Working Group* (IMWG). Estos criterios incluyen la infiltración de células plasmáticas en médula ósea  $\geq 10\%$  o una biopsia demostrando plasmocitoma, evidencia de daño orgánico por el MM (anemia, hipercalcemia, lesiones osteolíticas, osteopenia severa, fracturas patológicas o insuficiencia renal). Además, la presencia de  $\geq 60\%$  de células plasmáticas clonales en médula ósea, un cociente de cadenas ligeras libres en suero mayor de 100 (o un nivel de cadena ligera libre afecta mayor de 100 mg/L) y/o la presencia de más de una lesión osteolítica de más de 0,5 cm, detectada en RMN deberían considerarse criterios suficientes para el diagnóstico de MM sintomático, independientemente de la presencia o ausencia de lesión en órganos diana (9).

En cuanto a la estratificación del riesgo citogenético, los pacientes con delección 17p o las translocaciones t(4;14), t(14;16) y t(14;20) deben ser considerados MM de alto riesgo, mientras que la presencia de trisomías, t(11;14), t(6;14) se consideran de riesgo estándar (9).

La tasa de progresión desde MM quiescente a MM sintomático está incrementada en los casos con las anomalías genéticas de alto riesgo ya descritas. De la misma manera, otros factores como la inmunoparesia, valores elevados de paraproteína o la ausencia de células plasmáticas con inmunofenotipo no patológico, también determinan mayor riesgo de progresión desde MM quiescente a sintomático (9).

El pronóstico del MM depende de una gran variedad de factores como la edad, el estado funcional, la presencia de comorbilidades, los índices proliferativos, la carga tumoral, o la estratificación determinada por el ISS (*International Staging System*), basado en los valores de albúmina y  $\beta 2$ -microglobulina al diagnóstico. El IMWG ha publicado un nuevo sistema de estratificación del riesgo el R-ISS, considerando también, además del ISS, los niveles de LDH y las alteraciones citogenéticas por FISH. Las alteraciones citogenéticas consideradas de mal pronóstico en el R-ISS son la delección 17p, la t(4;14) y la t(14;16) (10). La profundidad de la respuesta a la terapia inicial, especialmente la obtención de Remisión Completa (RC) y más recientemente, alcanzar valores indetectables de Enfermedad Mínima Residual (EMR) medida por citometría de flujo multiparamétrica o técnicas moleculares de alta sensibilidad son factores favorables que determinan mejor Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y Supervivencia Global (SG) (11-14).

Aunque el MM sigue siendo considerada una enfermedad incurable, análisis a muy largo plazo de cohortes de pacientes con MM tratados en los años 90 con quimioterapia convencional y trasplante autólogo han revelado curaciones operativas en aproximadamente un 35% de los pacientes que obtuvieron RC con aquellos tratamientos y hasta un 10% de pacientes con perfiles de progresión indolente tipo MGUS (gammapatía monoclonal de significado incierto) o MM no sintomático (15,16). La mayor eficacia antitumoral asociada a la introducción de nuevos tratamientos ha dado lugar a una mejora en la supervivencia y en la calidad de vida de los pacientes (17), aunque conocer la curabilidad del MM a largo plazo derivada del uso de los tratamientos actuales requiere tiempos de observación más prolongados. En cualquier caso, el objetivo del tratamiento del MM es lograr un control de la enfermedad lo más duradero posible.

En la actualidad hay 7 grupos principales de terapias aprobadas para el tratamiento del MM. Los agentes clásicos incluyen corticosteroides y quimioterapia con agentes alquilantes (melfalán o ciclofosfamida) o antraciclinas (adriamicina o doxorubicina liposomal) utilizados en esquemas de quimioterapia convencional, asociados a los nuevos fármacos, y, algunos de ellos, en regímenes de acondicionamiento a dosis mieloablativas en el contexto de trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos. Entre los nuevos agentes ya autorizados se incluyen los inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida y pomalidomida), inhibidores del proteasoma (bortezomib, carfilzomib), inhibidores de histona deacetilasa (panobinostat) y dos anticuerpos monoclonales (daratumumab y elotuzumab).

El pronóstico de las recaídas en el MM, depende entre otros, de los factores pronósticos individuales de cada paciente, incluido el perfil citogenético al diagnóstico y en la recaída, de la historia terapéutica previa, del tiempo a la progresión desde la respuesta inicial, o a la respuesta anterior en casos con múltiples episodios de recaída/progresión. Estas circunstancias, impiden la definición de un estándar de tratamiento generalmente aceptado de los pacientes con MM en recaída/progresión.

## CARFILZOMIB (KYPROLIS®)

Carfilzomib (Kyprolis®) en combinación con lenalidomida y dexametasona o dexametasona sola ha sido autorizado en el tratamiento de pacientes adultos con MM que han recibido al menos un tratamiento previo (18).

Kyprolis® se presenta como polvo para solución para perfusión.

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 7 de marzo de 2017.

### *Carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona*

Carfilzomib se administra por vía intravenosa, en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas (días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 del ciclo), seguido de un período de descanso de 12 días (días 17 a 28). Cada período de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. Desde el ciclo 13, las dosis de los días 8 y 9 de carfilzomib se omiten.

La dosis inicial recomendada de carfilzomib es de 20 mg/m<sup>2</sup> (dosis máxima 44 mg), administrada por vía intravenosa una vez al día en infusión de 10 minutos, en los días 1 y 2 del ciclo 1. Si se tolera, la dosis se debe aumentar a 27 mg/m<sup>2</sup> (dosis máxima 60 mg) el día 8 del ciclo 1 y subsiguientes.

La dosis recomendada de lenalidomida es 25 mg por vía oral, del día 1 al 21 de cada ciclo de 28 días.

La dosis recomendada de dexametasona es 40 mg por vía oral o intravenosa los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días. Se debe administrar dexametasona entre 30 minutos y 4 horas antes que carfilzomib.

Puede ser necesario modificar la dosis y/o la pauta de tratamiento en función de la tolerancia individual.

El tratamiento se puede continuar hasta progresión o hasta que se produzca toxicidad inaceptable. La decisión de tratar más allá de 18 ciclos se debe basar en una evaluación beneficio/riesgo individualizada para cada paciente.

### *Carfilzomib en combinación con dexametasona*

Carfilzomib se administra por vía intravenosa en perfusión de 30 minutos, en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas (días 1, 2, 8, 9, 15 y 16) seguido de un período de descanso de 12 días (días 17 al 28). Cada período de 28 días se considera un ciclo de tratamiento.

La dosis inicial recomendada de carfilzomib es de 20 mg/m<sup>2</sup> (dosis máxima 44 mg), administrada los días 1 y 2 del ciclo 1. Si se tolera, la dosis se deberá aumentar a 56 mg/m<sup>2</sup> (dosis máxima 123 mg) el día 8 del ciclo 1 y subsiguientes.

La dosis recomendada de dexametasona es de 20 mg por vía oral o intravenosa los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23 de cada ciclo de 28 días. Se debe administrar dexametasona entre 30 minutos y 4 horas antes que carfilzomib.

El tratamiento se puede continuar hasta progresión de la enfermedad o hasta que se produzca toxicidad inaceptable.

En todos los casos, se recomienda hidratación previa (y posterior si fuera necesario), principalmente en el primer ciclo para reducir el riesgo de toxicidad renal o síndrome de lisis tumoral, y prescribir profilaxis antiviral para disminuir el riesgo de reactivación de herpes zóster. En algunos pacientes pueden ser necesarias medidas profilácticas antitrombóticas.

### **Farmacología**

Carfilzomib es un tetrapéptido epoxiacetona inhibidor del proteasoma que de forma selectiva e irreversible se une al extremo N-terminal de la treonina que contiene los sitios activos del proteasoma 20S, la partícula nuclear proteolítica en el proteasoma 26S. Carfilzomib muestra poca o ninguna actividad frente a las otras clases de proteasas (18).

La administración combinada con lenalidomida y dexametasona no afectó a la inhibición del proteasoma (18).

### **Eficacia**

El programa de desarrollo clínico del carfilzomib incluyó 8 ensayos clínicos. De estos, tres ensayos aleatorizados constituyeron la base para determinar el uso de carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona: el estudio pivotal PX-171-009

(ASPIRE), los estudios de soporte PX-171-006 y PX-171-004, en MM recidivante (19).

A éstos habría que sumar el ensayo clínico 2011-003 (ENDEAVOR) que respalda la autorización de carfilzomib asociado a dexametasona y un ensayo clínico fase Ib de soporte, el PX-171-007.

El ensayo PX-171-002, un estudio fase 1 de escalada de dosis, en pacientes con neoplasias hematológicas, cuyo objetivo primario fue evaluar la seguridad y determinar la dosis máxima tolerada (MTD) de la monoterapia con carfilzomib, constituyó la base inicial del programa de investigación clínica de carfilzomib.

### *Estudio pivotal PX-171-009 (ASPIRE) (19,20)*

El estudio PX-171-009, fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico, con control activo, evaluó la eficacia y seguridad de carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona (CLd) frente a lenalidomida y dexametasona (Ld) en pacientes con MM en progresión o recaída, que habían recibido entre una y tres líneas previas de tratamiento antitumoral.

Los principales criterios de inclusión del estudio fueron el diagnóstico documentado de MM sintomático con enfermedad medular medible, debiendo cumplir uno o más de los siguientes criterios dentro de los 21 días previos a la aleatorización: 1) presencia de cantidades medibles de proteína M en suero o en orina de 24 horas (proteína-M sérica  $\geq 0,5$  g/dL o proteína-Bence Jones en orina  $\geq 200$  mg/24 horas), 2) en los sujetos con MM con paraproteína IgA se exigieron valores qIgA  $\geq 750$  mg/dL, para asegurar la medida de la banda M como parámetro de seguimiento, 3) los pacientes debían haber recibido entre 1 a 3 líneas previas y ser candidatos a una nueva línea de tratamiento anti-MM con un status de recidiva o progresión, 4) el paciente debía haber obtenido una respuesta con al menos uno de los tratamientos anteriores (definida como una disminución  $\geq 25$  % de la proteína M [o proteínas totales en los países en que la electroforesis no estaba disponible asistencialmente]), y 5) un estado funcional  $\leq 2$  según la escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG).

Se excluyeron del estudio a los pacientes que hubieran progresado durante el tratamiento con bortezomib. También se excluyeron los pacientes con intolerancia a la combinación Ld (lenalidomida + dexametasona), y aquellos previamente tratados con Ld que progresaron dentro de los 3 primeros meses de tratamiento, o en cualquier momento si esta combinación era la terapia más reciente. No se permitió la participación en el estudio de pacientes con neuropatía de grado 3-4 o grado 2 con dolor, en los 14 días previos a la aleatorización. Tampoco se incluyeron pacientes con alteraciones cardiovasculares graves (NYHA III o IV), clínicamente significativas y no controladas.

Los pacientes se aleatorizaron 1:1 en los brazos de tratamiento siguientes:

- CLd: carfilzomib + lenalidomida + dexametasona (N=396).
- Ld: lenalidomida + dexametasona (N=396).

Carfilzomib se administró en infusión de 10 minutos en los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 (dosis inicial de 20 mg/m<sup>2</sup> en los días 1 y 2 del ciclo 1 y 27 mg/m<sup>2</sup> los días 8, 9, 15 y 16 del ciclo 1 si se había tolerado la dosis inicial de 20 mg/m<sup>2</sup>). En los siguientes ciclos (del 2 al 12) carfilzomib 27 mg/m<sup>2</sup> se administró los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 y en los ciclos posteriores (del 13 al 18) se administró carfilzomib 27 mg/m<sup>2</sup> en los días 1, 2, 15 y 16. Lenalidomida, 25 mg, se administró diariamente entre los días 1 y 21 de cada ciclo de 28 días y dexametasona 40 mg los días 1, 8, 15 y 22 (ciclos 1 al 18). Este esquema de tratamiento se mantuvo hasta un máximo de 18 ciclos (72 semanas).

En el primer ciclo se indicó hidratación intravenosa pre y postratamiento; el mismo tratamiento fue opcional según criterio médico en los siguientes ciclos de tratamiento.

Finalizado el ciclo 18, todos los pacientes en ambos brazos de tratamiento (CLd y Ld) recibieron Ld hasta progresión de la enfermedad.

La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP), según los criterios del Grupo Europeo de Trasplante de Médula Ósea (EBMT) y del Grupo Internacional de Trabajo sobre Mieloma (IMWG). Entre las variables secundarias se incluyeron la supervivencia global (SG), la tasa de respuesta global (TRG), [que comprende a su vez la respuesta completa (RC), la respuesta casi completa (nRC) y la respuesta parcial (RP)], tasa de beneficio clínico (TBC), duración del beneficio clínico (DBC), tasa de control de la enfermedad (TCE), duración de la respuesta (DR), tiempo hasta la respuesta (TTR), cuestionarios de calidad de vida y seguridad ECORTC QLQ-C30. Los valores de SLP/TRG fueron confirmados por un comité independiente de revisión.

Las características basales fueron similares en los 2 grupos de pacientes. La mediana de edad fue de 64 años (rango: 31-91), siendo el 12,1 % de los pacientes mayores de 75 años, mientras que el 37,5 % de los casos tenían entre 65 y 74 años. La mayoría de los pacientes (90,5 %) mantenía un ECOG de 0-1 y el aclaramiento de creatinina basal fue  $\geq 50$  ml/min (50 %  $>80$  ml/min). Aproximadamente el 50 % de los sujetos tenía algún antecedente de neuropatía.

La aleatorización se estratificó según el nivel de  $\beta 2$ -microglobulina (19,4 %  $<2,5$  mg/L vs. 80,6 %  $\geq 2,5$  mg/L), terapia previa con bortezomib (65,9 %) o lenalidomida (19,9 %).

En el análisis por intención de tratar (ITT), la media de regímenes previos fue de 2, con una mediana de 11 meses (0-243) transcurridos desde el último régimen administrado. El 28,9 % de los pacientes habían sido refractarios a su tratamiento previo, que en el 11,9 % de los casos había sido administrado en los 60 días anteriores al inicio del ensayo clínico.

El 57,2 % de los pacientes habían recibido un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos y el 62,8 % había recaído después de haber recibido otros tratamientos antineoplásicos. Las terapias antineoplásicas previas más comunes fueron dexametasona (98 %), talidomida (43,8 %), ciclofosfamida (45,3 %), bortezomib (65,8 %), la combinación de bortezomib con inmunomoduladores (36 %) y lenalidomida (19,8 %).

El análisis primario (16 junio 2014) de eficacia para la SLP se llevó a cabo con 431 eventos (el 82 % de los planeados), la mediana de SLP fue de 26,3 meses (IC95 %: 23,3-30,5) en el grupo con CLd y 17,6 meses (IC95 %: 15,0-20,6) en el grupo Ld (HR 0,69; IC95 %: 0,57-0,83), esta diferencia de 8,7 meses fue estadísticamente significativa (IC95 %: 4,4-13,1;  $p < 0,0001$ ) (figura 1). Los resultados de eficacia se muestran en la tabla 1.

El análisis de datos fue realizado por el Investigador, por un Comité Independiente de Revisión (CIR) y por ORCA (*Onyx Response Computation Assessment*). Un análisis de sensibilidad demostró una alta concordancia entre el CIR, el Investigador y ORCA, con resultados similares en cada uno de los brazos del estudio para la variable principal, SLP.

**Tabla 1: Ensayo Clínico PX-171-009 en pacientes con mieloma en recidiva. Resumen de los datos de eficacia**

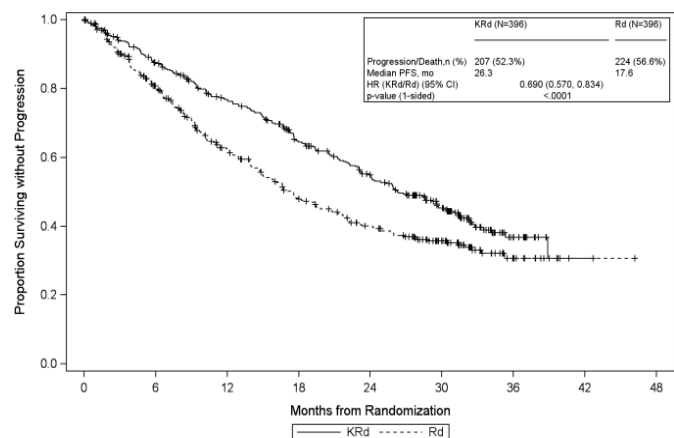
	CLd brazo <sup>a</sup> (N = 396)	Ld brazo <sup>a</sup> (N = 396)
SLP, mediana meses (IC 95 %)	26,3 (23,3-30,5)	17,6 (15,0-20,6)
HR (IC 95 %), valor de p unilateral <sup>b</sup>	0,69 (0,57-0,83); $< 0,0001$	—
SG, mediana meses (IC 95 %)	48,3 (42,4-52,8)	40,4 (33,6-44,4)
HR (IC95 %), valor de p unilateral	0,79 (0,67-0,94); 0,0045	—
TRG (%)	345 (87,1)	264 (66,7)
CR estricta	56 (14,1)	17 (4,3)
CR	70 (17,7)	20 (5,1)
muy buena RP	151 (38,1)	123 (31,1)
RP	68 (17,2)	104 (26,3)
IC 95%	83,4-90,3	61,8-71,3
valor de p unilateral	$< 0,0001$	—
DR, mediana meses (IC95 %)	28,6 (24,9-31,3)	21,2 (16,7, 25,8)
Tiempo hasta la respuesta (TTR), mediana meses (min, max) <sup>c</sup>	1 (1, 14)	1 (1, 16)
TBC n (%)	360 (90,9)	302 (76,3)
IC 95%	87,6-93,6	71,8-80,4
DBC, mediana meses (IC 95%)	28,3 (24,3-30,5)	20,3 (16,6-24,0)
TCE n (%)	367 (92,7)	345 (87,1)
IC 95%	89,7-95,0	83,4-90,3

<sup>a</sup>Determinado por el Comité independiente usando los criterios de respuesta IMWG/EBMT.

<sup>b</sup>Estadísticamente significativo.

<sup>c</sup>muestra mediana.

**Figura 1. Evolución actuarial (Kaplan-Meier) para supervivencia libre de progresión en pacientes con mieloma múltiple en recidiva. Estudio PX-171-009**



Number of Subjects at Risk:

	0	6	12	18	24	30	36	42	48
KRd	396	332	279	222	179	112	24	1	
Rd	396	287	206	151	117	72	18	1	

KRd=carfilzomib+lenalidomida+dexametasona;

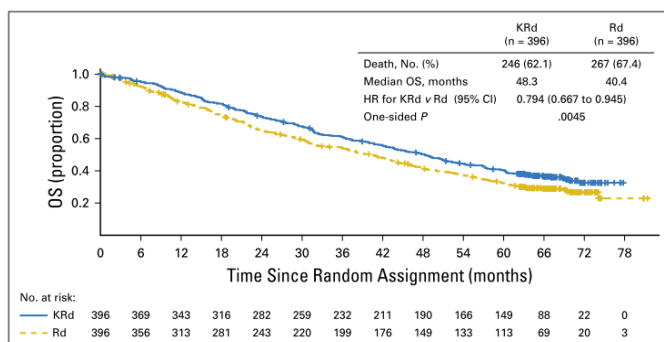
Rd=Lenalidomida+dexametasona

En el momento del análisis primario la mediana de SG no se había alcanzado en ninguno de los brazos del estudio. Los resultados del análisis final (28 abril 2017), tras una mediana de seguimiento de 67,1 meses, muestran una mediana de SG de 48,3 meses en el brazo de CLd y de 40,4 meses en el brazo de Ld (HR de 0,79 (IC 95% 0,67–0,95);  $p=0,0045$ ). Los resultados fueron estadísticamente significativos al alcanzarse la significación estadística preestablecida ( $p=0,0231$ ) (figura 2).

En el momento del análisis 129 sujetos (32,6%) en el brazo de CLd y 98 sujetos (24,7%) en el de Ld estaban aún vivos. La mediana de SG en los pacientes que habían recibido una línea previa de tratamiento fue de 47,3 meses para CLd y 35,9 meses para Ld (HR 0,81 [IC95% 0,62-1,06]); para aquellos que habían recibido 2 líneas previas, las medianas de SG fueron, respectivamente para CLd y Ld de 49,0 meses vs. 42,7 meses (HR 0,82 [IC95% 0,60 – 1,12]) y para aquellos que habían recibido  $\geq 3$  líneas previas las medianas de SG fueron de 48,3 meses vs. 36,9 meses, CLd y Ld, respectivamente (HR 0,74 [IC 95% 0,52 -1,04]).

Un 49,6% de los pacientes (46% en el grupo de CLd y 53,3% en el de Ld) recibieron al menos un tratamiento posterior para el MM, principalmente dexametasona (30,6% CLd y 32,6% Ld), bortezomib (16,9% CLd y 26,5% Ld) y ciclofosfamida (13,6% CLd y 17,2% Ld).

**Figura 2. Curvas de Kaplan –Meier de supervivencia global en el Estudio PX-171-009 (población ITT)**



En el subgrupo de pacientes previamente refractarios a bortezomib (sin respuesta o respuesta mínima a un tratamiento previo con bortezomib, o con progresión dentro de los 60 días de la última dosis de bortezomib), los pacientes que recibieron CLd mostraron un aumento de la SLP de 2,9 meses respecto a los tratados con Ld (22,3 vs. 19,4 meses, [HR 0,799, IC95 %: 0,492-1,297]) y mejor TRG (80 % vs. 60,3 %).

En relación con el resto de variables secundarias y exploratorias, el uso de la combinación de CLd parece proporcionar un beneficio positivo de TRG (CLd 87,1 %; Ld 66,7 %;  $p < 0,0001$ ) y DR (CLd 28,6 meses; Ld 21,2 meses). En el brazo experimental CLd respecto al brazo control Ld, obtuvo RC estricta en el 14 % de los pacientes, vs. 3 %, RC en el 18 % vs. 5 % y muy buena RP en el 38 % vs. 31 %.

La TRG determinada por el Investigador o por el ORCA fue consistente respecto a la observada por el CIR. El tiempo hasta la progresión fue también mejor para el brazo con CLd (31,4 meses [IC95 %: 26,4-NE]) vs. Ld (19,4 meses [IC95 %: 16,6-23,2]) respectivamente.

En los pacientes que alcanzaron alguna respuesta, el tiempo hasta la respuesta fue corto en ambos brazos, con una media de 1,6 meses (DS 1,39) con CLd y de 2,3 meses (DS 2,42) con Ld.

### Estudio 2011 – 003 (ENDEAVOR) (21,22)

Es un estudio aleatorizado, abierto, fase III, que compara carfilzomib más dexametasona a dosis bajas (Cd) con bortezomib más dexametasona a dosis bajas (Vd) en pacientes con MM en recidiva o progresión.

Los principales criterios de inclusión fueron pacientes con MM mesurable que cumplieran al menos uno de los siguientes criterios dentro de los 21 días previos a la aleatorización: proteína-M sérica  $\geq 0,5$  g/dL, proteína-M en orina  $\geq 200$  mg/24 horas, cadenas ligeras libres en suero  $>100$  mg/L y un ratio Kappa/Lambda anormal o IgA  $\geq 750$  mg/dL; pacientes con respuesta parcial documentada al menos a una línea previa de tratamiento, que hubieran recibido al menos uno y no más de tres tratamientos previos, con una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI)  $\geq 40\%$  y un aclaramiento de creatinina  $\geq 15$  mL/min. Se permitió la terapia previa con bortezomib y carfilzomib, siempre y cuando hubieran tenido al menos una respuesta parcial al tratamiento, éste no hubiera sido retirado por toxicidad y hubieran transcurrido al menos 6 meses desde la última dosis.

Se excluyeron del estudio los pacientes con subtipos IgM, aquellos que hubieran recibido tratamiento con glucocorticoides (a dosis  $> 30$  mg prednisona o equivalente) en los 14 días previos a la aleatorización, con síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y cambios en la piel), leucemia de células plasmáticas o un recuento de células plasmáticas circulantes  $\geq 2 \times 10^9/L$ , radioterapia en los 7 días previos a la aleatorización, inmunoterapia en los 21 días previos, coincidencia de síndrome mielodisplásico o neuropatía periférica (Grados 3 ó 4, o Grado 2 con dolor) en los 14 días previos, infarto de miocardio dentro de los 4 meses anteriores a la asignación aleatoria, e insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) [NYHA III o IV].

El estudio se inició el 20 de junio de 2012 y finalizó el 10 de noviembre de 2014.

Se incluyeron en el estudio 929 pacientes que fueron aleatorizados en proporción 1:1 a dos brazos de tratamiento:

- Carfilzomib + dexametasona (N=464)

Carfilzomib se administró por vía intravenosa en perfusión de 30 minutos. La dosis inicial fue de 20 mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 2 del ciclo 1, seguido de una escalada de dosis a 56 mg/m<sup>2</sup> los días 8, 9, 15 y 16 del ciclo 1. En aquellos pacientes que toleraron la dosis de 56 mg/m<sup>2</sup> ésta se mantuvo en los ciclos posteriores (días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 cada 28 días), hasta progresión de la enfermedad o toxicidad intolerable. Dexametasona 20 mg se administró los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23, al menos 30 minutos (pero no más de 4 horas) antes de carfilzomib, cada 28 días.

- Bortezomib + dexametasona (N=465)

Bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> se administró, por vía intravenosa (bolo) o subcutánea, los días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo de 21 días hasta progresión o toxicidad intolerable. Los pacientes debían mantener la misma vía de administración durante todo el estudio (aunque se permitió el cambio por razones médicas). Dexametasona 20 mg los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 cada 21 días administrada al menos 30 minutos (pero no más de 4 horas) antes de bortezomib.

Se indicó hidratación intravenosa previa a carfilzomib en el primer ciclo de tratamiento y a criterio médico en los ciclos posteriores. Adicionalmente el día 1 del ciclo 1 se inició tratamiento con valaciclovir 500 mg/día (u otro antiviral equivalente) por vía oral mientras continuara el tratamiento y lansoprazol 15 mg (u otro inhibidor de la bomba de protones) durante el tratamiento con dexametasona.

La variable principal de eficacia fue la SLP, evaluada por un comité independiente de revisión (CIR) según criterios del IMWG. Entre las variables secundarias se incluyeron la SG, la TRG (que comprende la respuesta completa estricta, respuesta completa, respuesta parcial muy buena y respuesta parcial) y la DR.

La aleatorización se estratificó en función de si habían recibido tratamiento previo con un inhibidor del proteasoma (sí o no), el estadio según el *International Staging System* (ISS) [estadio I vs II-III], las líneas de tratamiento previo (1 vs. 2-3) y la vía de administración de bortezomib (intravenosa vs subcutánea).

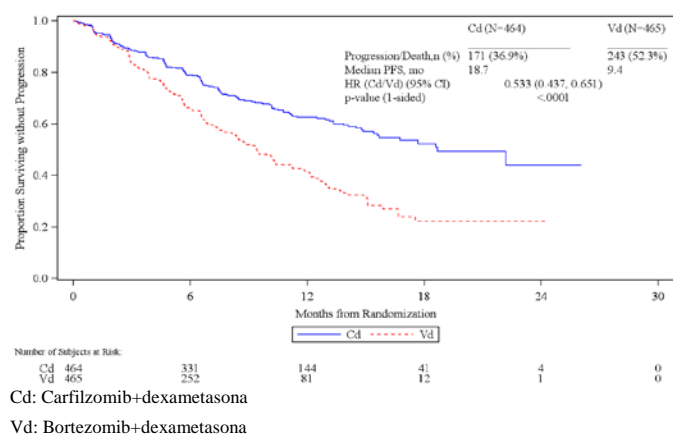
Las características basales de los pacientes fueron similares en ambos brazos de tratamiento. La mediana de edad fue de 65 años (rango: 30-89), siendo el 15,4% de los pacientes mayores de 75 años, mientras que el 38% tenían entre 65 y 74 años. La mayoría de los pacientes (93,4%) tenía un EGOG de 0-1 y el aclaramiento de creatinina superaba los 80 mL/min en el 41,1% de los casos. La mediana de la FEVI fue de 63,9 (rango: 40-84). Cerca del 50% de los pacientes tenían antecedentes de neuropatía, si bien la proporción en el brazo de bortezomib fue mayor (52,5% vs 46,3%). El 21-24% de los pacientes presentaba alto riesgo citogenético.

Todos los pacientes habían recibido previamente terapia sistémica, el 50% un único régimen y más de la mitad habían recibido trasplante previo (la mayoría autólogo). La mediana de líneas previas de tratamiento fue de 2 (1-2). El 54% de los pacientes había recibido tratamiento previo con bortezomib (0,3% con carfilzomib) y el 38% con lenalidomida. El porcentaje de pacientes refractarios a su tratamiento previo fue del 40% siendo la mediana de tiempo desde el último régimen de tratamiento y la aleatorización de 10,5 meses (rango: 0-195,1).

Todas las variables de eficacia se analizaron en la población por intención de tratar (ITT) (tabla 2).

En un análisis intermedio predeterminado, con una mediana de seguimiento de 11,9 meses (IC95% 11,2-12,4) en el brazo tratado con Cd, las medianas de SLP de Cd respecto a Vd fueron de 18,7 meses (IC 95%: 15,6 - no estimable) y 9,4 meses (IC95%: 8,4-10,4), respectivamente (HR 0,53 [IC 95% 0,44-0,65];  $p < 0,0001$ ) (figura 3). Los resultados de los análisis de sensibilidad fueron consistentes con los observados en el análisis primario.

**Figura 3. Curvas de Kaplan- Meier de SLP (Estudio 2011-003)**



Carfilzomib también indujo mayor tasa de respuestas, siendo la TRG con Cd del 76,9% (IC 95% 72,8 - 80,7) y del 62,6% (IC 95% 58 - 67) con Vd, diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,0001$ ). Igualmente la mediana en la DR fue mayor en el brazo de Cd (21,3 meses [IC 95% 21,3; no estimable]) comparado con Vd (10,4 meses [IC 95% 9,3-13,8]).

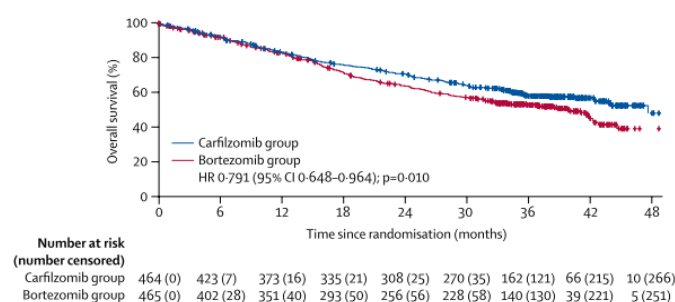
En cuanto a la SG, en el primer análisis intermedio realizado cuando se habían producido un 33% de los eventos requeridos, la diferencia entre ambos brazos de tratamiento no fue estadísticamente significativa (HR 0,786 [IC95% 0,575-1,075]  $p=0,065$ ). Similares resultados se observan en un análisis *post hoc* realizado cuando se habían producido un 65% de los eventos (HR de 0,805 [IC 95% 0,646-1,003]).

En un segundo análisis intermedio (3 junio 2017), tras una mediana de seguimiento de aproximadamente 37 meses, la mediana de SG en el brazo de Cd fue de 47,6 meses (IC 95% 42,5-no estimable) y de 40,0 meses (IC 95% 32,6-42,3) en el de Vd (HR 0,79 [IC 95% 0,65-0,96],  $p = 0,0100$ ). Los resultados de este análisis se consideraron el análisis final de SG al alcanzarse el límite de significación estadística preestablecido ( $p=0,0123$ ) (figura 4).

Las tasas de SG a los 12, 24 y 48 meses, respectivamente, fueron del 83,6%, 70,9% y 48,3% en el brazo de Cd y del 83,1%, 63,9% y 39,3% en el brazo de Vd.

Cerca del 69% de los pacientes recibieron algún tratamiento posterior para el MM (67% en el brazo de Cd y 70,5% en el de Vd), siendo los más frecuentes en ambos grupos dexametasona (48,3% Cd y 53,3% Vd) y lenalidomida (32,0% Cd y 36,8% Vd).

**Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier de SG (Estudio 2011-003)**



El beneficio observado con Cd en la SLP fue consistente en la mayoría de los subgrupos analizados, como la edad, sexo, raza, estado funcional, aclaramiento de creatinina basal, estadio según ISS, líneas de tratamiento previas, trasplante previo, tratamiento previo con inhibidores del proteasoma, talidomida o lenalidomida entre otros. El beneficio, sin embargo, no queda claro en aquellos pacientes refractarios al tratamiento con lenalidomida (HR 0,80 [IC 95% 0,573 - 1,110]).

**Tabla 2: Ensayo Clínico 2011-003 (ENDEAVOR) en pacientes con mieloma en recidiva. Resumen de los datos de eficacia**

	<b>Cd brazo (N = 464)</b>	<b>Vd brazo (N = 465)</b>
SLP, mediana meses (IC 95%)	18,7 (15,63-ne)	9,4 (8,39-10,39)
HR (IC 95%), valor de p unilateral	0,533 (0,437 - 0,651) p<0,0001	
SG, mediana meses (IC 95%)	47,6 (42,5-ne)	40,0 (32,6-42,3)
HR (IC 95%), valor de p unilateral	0,791 (0,648 - 0,964) p=0,0100	
TRG (%)	357 (76,9)	291 (62,6)
CR estricta	8 (1,7)	9 (1,9)
CR	50 (10,8)	20 (4,3)
muy buena RP	194 (41,8)	104 (22,4)
RP	104 (22,4)	157 (33,8)
IC 95%	72,8-80,7	58,0-67,0
Odds ratio (IC95%), valor de p unilateral	2,032 (1,52 - 2,72) p <0,0001	
DR, mediana meses (IC 95%)	21,3 (21,3-ne)	10,4 (9,3-13,8)

Cd: Carfilzomib+dexametasona

Vd: Bortezomib+dexametasona

ne: no estimable

#### Estudios de soporte (19, 21,23)

La estructura del desarrollo de la investigación clínica incluyó ensayos clínicos de soporte, cuyos resultados se exponen a continuación.

#### Estudio PX-171-003- Parte 2 (A1)

En el estudio PX-171-003 A1, abierto, sin grupo control, 266 pacientes con MM en recaída y refractarios recibieron carfilzomib a dosis de 20/27 mg/m<sup>2</sup>. Los pacientes habían recibido previamente una mediana de 5 líneas de tratamiento (rango 1-20), el 81,6 % 4 ó más líneas, el 74,4 % había sido tratado con un trasplante autólogo, el 80 % de los pacientes eran refractarios o intolerantes a bortezomib y lenalidomida y el 95 % habían progresado al último tratamiento. Excepto un paciente, todos habían sido tratados con bortezomib (99,6 %), el 49,6 % dentro del último tratamiento. Igualmente, el 100 % de los pacientes habían recibido inmunomoduladores clásicos (el 93,6 % lenalidomida y el 74,8 % talidomida). La mediana de la duración del tratamiento fue de 3 meses. Con una mediana de seguimiento de 38,5 meses, la tasa de respuesta global (variable principal del estudio) fue del 22,9 %. La mediana de duración de la respuesta alcanzó 7,8 meses, la SLP 3,4 meses. Estos resultados constituyeron el soporte de la aprobación de carfilzomib en pacientes multitratados por la Food and Drug Administration (FDA).

#### Estudio PX-171-004

El ensayo PX-171-004 (n= 164) fue un estudio de fase 2, sin brazo control, en el que se evaluó carfilzomib a dosis de 20 ó 20/27 mg/m<sup>2</sup> en pacientes ya tratados (parte 1, n= 35) o sin tratamientos previos con bortezomib (parte 2, n= 129) con MM en progresión o recidiva después de 1 a 3 líneas previas de tratamiento, aunque se excluyeron los casos con refractariedad primaria a la terapia estándar de primera línea. En este estudio se utilizó un esquema diferente de tratamiento. Además, de acuerdo con los criterios de

inclusión, el estudio incluyó una población más avanzada de MM que en el estudio pivotal y se excluyeron pacientes previamente tratados con bortezomib.

Los resultados sugieren que la eficacia de carfilzomib fue inferior en los pacientes en progresión/recaída previamente tratados con bortezomib (parte 1) que en otros pacientes en la misma circunstancia previamente no expuestos a bortezomib (parte 2).

#### Estudio PX-171-006

El estudio PX-171-006 fue un estudio multicéntrico, abierto, fase 1b de escalada de dosis, en sujetos con MM en progresión o recaída. Se incluyeron 84 pacientes y se evaluó la combinación de carfilzomib (entre 15 y 20/27 mg/m<sup>2</sup>) con lenalidomida (10 a 25 mg al día, 21 días) y dosis bajas de dexametasona (40 mg semanales) en pacientes que habían recibido entre 1 a 3 líneas previas de tratamiento. El objetivo primario fue evaluar la seguridad y la máxima dosis tolerada (MDT) de la combinación CLd. La cohorte con la dosis máxima planeada (MDP), que incluyó 51 pacientes, proporcionó la posología posteriormente utilizada en el estudio pivotal PX-171-009. No se llegó a la MDT de carfilzomib y lenalidomida.

#### Estudio PX – 171 – 007

El estudio PX-171-007 fue un estudio fase 1b en el que se identificó la dosis de 56 mg/m<sup>2</sup> como la máxima dosis tolerada. Carfilzomib administrado a una dosis de 56 mg/m<sup>2</sup> sólo o en combinación con dexametasona resultó altamente activo y bien tolerado.

#### Estudio PX-171-011 (FOCUS)

En el PX-171-011, un ensayo clínico abierto fase 3, que incluyó 315 pacientes con MM en recaída/refractarios y  $\geq 3$  tratamientos previos, se evaluó la eficacia de carfilzomib en monoterapia frente al mejor tratamiento de soporte (esteroides, con o sin ciclofosfamida, añadida en un 95 % de los pacientes del brazo control). En el conjunto de los pacientes incluidos, la mediana de líneas previas de tratamiento fue de 5, con un rango entre 3 y 17. El 99,7 % de los pacientes habían sido refractarios a su último régimen y el 62,5 % habían progresado después de bortezomib y de un inmunomodulador (IMiD). Con una mediana de seguimiento de 27,8 meses (IC95 %: 24,6-33,7 meses) y 29,8 meses (IC95 %: 24,3-33,6 meses), en cada brazo, carfilzomib no demostró ventaja en SG (variable principal del estudio) frente a los tratamientos de soporte que incluyeron ciclofosfamida y/o prednisona (SG 10,2 meses vs. 10 meses en el grupo control (HR 0,975; IC95 % 0,760-1,249; p=0,4172).

#### Seguridad

El perfil de seguridad de carfilzomib se basa en los datos de 3.857 pacientes con cáncer avanzado que recibieron al menos una dosis de carfilzomib en 20 estudios clínicos (11 completados y 9 en curso), de los cuales 2.123 sujetos constituyen la base de datos de seguridad de los 11 estudios clínicos completados. De los 2.123 sujetos, 2.067 tenían MM y un total de 1.272 pacientes fueron asignados a recibir carfilzomib utilizando las dosis seleccionadas para uso asistencial en la fase de comercialización (19).

La mediana de la exposición a carfilzomib en el estudio ASPIRE fue 26,84 mg/m<sup>2</sup> (26,83 mg/m<sup>2</sup> en la población de seguridad en el brazo CLd), y la mediana de duración de la exposición terapéutica a carfilzomib de 70,3 semanas.

De los 444 sujetos tratados con CLd (392 del estudio ASPIRE y 52 del ensayo PX-171-006) que iniciaron tratamiento con la pauta 20/27 mg/m<sup>2</sup> de carfilzomib, el 27% siguen tratamiento en la actualidad, mientras que el 73% discontinuó el tratamiento. Entre los 324 pacientes que abandonaron el tratamiento, el 40,5 % lo hizo debido a la progresión de la enfermedad (PD) y el 16,2 % por un

evento adverso (EA). Un 59,2 % presentó un evento adverso severo (EAs) que en el 84,9 % fue grado  $\geq 3$ ; en el 86,3 %, los EA estaban relacionados con el tratamiento.

En el estudio pivotal ASPIRE, el 39,8 % de los casos tratados con CLd y el 50,1 % del brazo Ld, discontinuaron el tratamiento debido a PD, mientras que en cada brazo, el 15,3 % y el 17,7 %, la causa del abandono se relacionó con un EA. La incidencia de EAs grado  $\geq 3$  estuvo equilibrada entre ambos brazos de tratamiento (83,7 % CLd vs. 80,7 % Ld). Los EA graves fueron más frecuentes en el brazo CLd (59,7 % vs. 53,7 %). También las muertes estuvieron equilibradas entre ambos brazos (9,2 % CLd vs. 9,3 % Ld), mientras que la proporción de sujetos que interrumpieron el tratamiento fue mayor en el brazo Ld 77,9 % vs. 69,9 % en el brazo CLd, de los que 51,9 % y 56,9 % fueron por EA, respectivamente.

Los EA con una frecuencia  $\geq 10$  % en los datos agrupados de las cohortes que recibieron CLd, fueron: diarrea (44,1 %), anemia (41,9 %), neutropenia (37,6 %) y fatiga (37,2 %). La mayoría fueron grados 1-2.

Los EA más frecuentes que condujeron al retraso, reducción de dosis o interrupción del tratamiento, fueron infecciones, neutropenia y trombocitopenia. Los EAs cardíacos se notificaron con más frecuencia en el brazo CLd (22,3% vs. 18,5%). Considerando que los sujetos con insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA Clase III o IV) fueron excluidos, los casos de insuficiencia cardíaca fueron más frecuentes con CLd que con Ld (3,6 % vs. 2,1 %). La edad avanzada fue un factor de riesgo para la aparición de la enfermedad isquémica.

En el estudio ASPIRE, el 59,9 % de los pacientes tratados con CLd y un 54,0 % de los tratados con Ld experimentaron al menos un EA grave. Con una incidencia  $\geq 2$  % se registraron neumonías (superior en el brazo CLd: 14,3 % vs. 11,1 %) e infecciones del tracto respiratorio (3,8 % vs. 1,5 %).

En el 2 % de los pacientes, se registraron reactivaciones de herpes zoster, por lo que como ocurre con bortezomib, también con carfilzomib se debe instaurar tratamiento profiláctico. Así mismo, se recomiendan hidratación, al menos, en el primer ciclo de tratamiento.

En el estudio ENDEAVOR, la mediana de duración de tratamiento con Cd fue 21 semanas mayor que con Vd (48 semanas vs 27 semanas respectivamente) (21).

El porcentaje de EA fue similar en ambos brazos de tratamiento, siendo las reacciones adversas más frecuentes anemia (Cd 40,8%; Vd 27,6), diarrea (Cd 33,5%; Vd 40,1), pirexia (Cd 31,3%; Vd 14,7%) y fatiga (Cd 31,1%; Vd 29,4%). Se observó un mayor porcentaje de EA grado  $\geq 3$  en el brazo de Cd (78,8% vs 69,3%), siendo los más frecuentes anemia (15,6% vs 10%), hipertensión (12,7%; vs 3,3%), trombocitopenia (8,6% vs 9,2%) y neumonía (8,4% vs 8%).

Comparando los EA ocurridos en el brazo de Cd del estudio ENDEAVOR con los del brazo de CLd del estudio ASPIRE se observa una mayor incidencia de insuficiencia cardíaca (Cd 8,2%; CLd 6,4%) hipertensión (Cd 25,9%; CLd 15,8%) y disnea (Cd 30,9%; CLd 22,7%) con Cd; EA que podrían estar relacionados con la dosis. La frecuencia de dichos EA también fue superior a la observada con Vd. El número de casos de insuficiencia renal con carfilzomib fue superior al observado en el brazo de bortezomib (Cd 8,9% y Vd 5,9%).

La incidencia de neuropatía periférica grado  $\geq 2$  fue, sin embargo, menor en el brazo de Cd (6,5%) comparada con la observada en el brazo de Vd (33,1%). Globalmente, el porcentaje de efectos adversos graves fue mayor en el brazo de Cd comparado con Vd (54,9% vs 38,4% respectivamente). La discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos y las muertes que se produjeron durante el

transcurso del estudio fueron comparables entre las dos ramas. En términos generales, los datos de seguridad en el estudio ENDEAVOR fueron consistentes con el perfil de seguridad ya conocido de carfilzomib, identificándose dos nuevos EA asociados a carfilzomib, como son infecciones pulmonares y rinitis

## DISCUSIÓN

Aunque en el MM los resultados del tratamiento basados en la primera generación de fármacos superan a los obtenidos en épocas anteriores, con medianas de SLP de 5 años en pacientes candidatos a trasplante (24), o de 39 meses en pacientes mayores (25), una parte sustancial de los pacientes con MM presentarán episodios de recaída o progresión a lo largo de su evolución. Por este motivo, la actitud terapéutica de rescate en las sucesivas recaídas representa una parte muy importante en el tratamiento del MM (26). Las tasas de respuesta y su duración disminuyen con cada episodio de progresión o recaída y en los casos ya refractarios o intolerantes a bortezomib e inmunomoduladores la esperanza de vida es inferior a 1 año (27).

Tras segundas o posteriores recaídas después del tratamiento con bortezomib e inmunomoduladores, la posibilidad de tratamiento eficaz es muy limitada, especialmente en el grupo de pacientes refractarios a ambos.

La segunda y tercera línea de tratamiento para el MM puede variar en función de la duración de la respuesta anterior y los medicamentos ya administrados. En pacientes con una respuesta profunda y mantenida repetir el mismo tratamiento usado previamente es una opción, mientras que en aquellos pacientes con recaída o progresión temprana habría que valorar utilizar un nuevo esquema de tratamiento.

Existen distintas alternativas de tratamiento para un paciente con MM refractario o en recaída, entre las que se incluyen: bortezomib combinado con dexametasona, doxorubicina liposomal o con talidomida y dexametasona (no autorizado en ficha técnica); lenalidomida asociado a dexametasona o la combinación de un anticuerpo monoclonal, elotuzumab, con lenalidomida y dexametasona. La selección de una u otra se llevará a cabo teniendo en cuenta aspectos como la edad, estado funcional, comorbilidades, tratamiento previo recibido, así como el intervalo de tiempo transcurrido desde el último tratamiento (28).

En el ensayo clínico fase III abierto (estudio ASPIRE), la administración de carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona (CLd) en pacientes con MM en recaída que han recibido al menos un tratamiento previo, mejoró la SLP en 8,7 meses respecto a la combinación de lenalidomida con dexametasona (Ld) (CLd: mediana de 26,3 meses vs. 17,6 meses en el grupo con Ld (HR 0,69; IC95 %: 0,57-0,83), un régimen de tratamiento estándar tras recaída (18). Si bien, la forma de las curvas podría sugerir que la diferencia de medianas no es el mejor indicador del beneficio real en SLP del brazo CLd respecto al brazo Ld.

Asimismo, la combinación de CLd mostró un aumento de 7,9 meses en la mediana de SG; esta mejora se considera clínicamente relevante y fue estadísticamente significativa, ya que se cumplió el límite de significación preespecificado (HR 0,79 [IC 95% 0,67-0,95];  $p=0,0045$ ) (20). Las tasas de supervivencia global a 24 meses fueron 73,3 % y 65 % en los grupos tratados con CLd o Ld respectivamente. La tasa de respuesta global fue 87,1 % y 66,7 % en los grupos carfilzomib y control respectivamente. Se obtuvo RC en el 17,7 % de los pacientes tratados con carfilzomib, en contraste con el 5,1 % que lograron RC en el grupo control (19). Por tanto, la combinación de CLd demostró beneficio superior al tratamiento estándar elegido como control tanto en términos de SLP y respuesta tumoral como en SG. Estos resultados se consideran clínicamente relevantes en el contexto de recaída en MM.

Los criterios de exclusión del estudio pivotal ASPIRE (progresión de la enfermedad durante el tratamiento con bortezomib, progresión durante los 3 primeros meses al iniciar tratamiento con Ld o durante el tratamiento si Ld era la línea de tratamiento más reciente, neuropatía periférica grado 3-4 o función renal deteriorada), podrían cuestionar su validez externa. En la elección del tratamiento ante un paciente concreto se deberán tener en cuenta estas limitaciones.

En cuanto a la eficacia de carfilzomib-dexametasona (Cd) vs. bortezomib-dexametasona (Vd), el estudio ENDEAVOR mostró resultados significativamente superiores en la SLP (variable principal), en los pacientes tratados con Cd. Cd consiguió una mejora de aproximadamente 9 meses en la SLP (HR 0,53 [IC 95% 0,44-0,65]), el doble de la alcanzada en el grupo control (21). Por otro lado, también la TRO fue significativamente superior con Cd (76,9% vs 62,6%) con una duración de la respuesta de 21 meses, duplicando la alcanzada con Vd.

Datos de SG procedentes de un segundo análisis intermedio muestran un mayor beneficio de Cd comparado con Vd, con una mejora en la SG de 7,6 meses (HR 0,79 [IC 95% 0,65-0,96]) (22). El beneficio en la SG se observa sobre todo a partir de los 15 meses, momento en que las curvas de supervivencia se separan (figura 4).

Los resultados en SLP fueron consistentes en casi todos los subgrupos preespecificados para su análisis, incluidos pacientes  $\geq$  75 años, pacientes de alto riesgo de mutaciones genéticas o pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 30 y 50 ml/min. El beneficio de Cd se mantiene, en el subgrupo de pacientes previamente tratados con lenalidomida (HR 0,69 [IC 95% 0,52-0,92]) y también en los tratados con bortezomib (HR 0,56 [IC 95% 0,44-0,73]). En pacientes refractarios a lenalidomida (n=235), en los que Cd podría ser una alternativa a considerar al no incluir lenalidomida en la combinación, existe una posible interacción y los resultados podrían no demostrar beneficio (HR 0,8 [IC 95% 0,57-1,11],  $p=0,0891$ ). No obstante, la plausibilidad biológica de este hallazgo resulta discutible. Teniendo en cuenta todo lo anterior, no es posible confirmar un beneficio claro de Cd frente a Vd en este subgrupo de pacientes refractarios a lenalidomida.

Hubo un subgrupo de pacientes refractarios al tratamiento con bortezomib (n=34) en los que el beneficio de Cd también parece existir; sin embargo, teniendo en cuenta que estos pacientes habían sido excluidos del estudio, resulta arriesgado extraer conclusiones de este análisis *post hoc*.

Teniendo en cuenta los resultados del estudio ENDEAVOR la combinación de carfilzomib y dexametasona ha demostrado una mayor eficacia comparado con bortezomib asociado a dexametasona.

Sin embargo, algunos de los criterios de exclusión de este ensayo, como la presencia de neuropatía periférica grado 3 ó 4 (y 2 con dolor) en los 14 últimos días antes de la aleatorización, podrían limitar su validez externa. Al estar carfilzomib indicado en segunda ó tercera línea, estos criterios podrían no corresponderse con las características de una parte de la población en la práctica clínica.

A falta de una comparación directa, y con las limitaciones de las comparaciones indirectas no ajustadas, los datos no permiten establecer diferencias relevantes entre la combinación de Cd y el triplete, al menos para SG; esto podría ser más dudoso para la SLP y TRO, ya que no parece posible confirmar que con Cd se alcance el mismo nivel que con el triplete.

Respecto al resto de alternativas de tratamiento en pacientes con MM refractario o en recaída, se dispone de una comparación indirecta ajustada y apareada de la combinación de carfilzomib con lenalidomida y dexametasona (CLD) frente a bortezomib + talidomida + dexametasona (Vtd) en pacientes con MM en recaída/progresión tratados con al menos una línea de tratamiento previa y trasplante autólogo (29). Los resultados sugieren que el esquema CLD

proporcionaría un beneficio en SLP respecto a VTd (HR 0,535; IC95%: 0,346-0,828). El análisis de supervivencia global no parece concluyente, por la elevada incertidumbre del resultado (HR 0,694; IC95% 0,38-1,27) y por la posible influencia de terapias posteriores, que podrían variar considerablemente en estudios realizados con varios años de diferencia. Una estimación de las curvas de SLP, calculó una mediana de 28,6 meses para CLD vs. 18,0 para VTd.

En el estudio MMVAR/IFM 2005-04 se administró bortezomib con talidomida y dexametasona (VTD) en pacientes con recaída o progresión, alcanzando una SLP de 19,5 meses (30). En el estudio NCT00378209 (31), 64 pacientes con MM refractarios o en recaída fueron tratados con bortezomib más lenalidomida y dexametasona, logrando una SLP de 9,5 meses. Por último, un análisis retrospectivo comparando bortezomib más dexametasona como tratamiento de segunda línea versus bortezomib en tres ensayos clínicos (PP-2045, APEX y DOXIL-PP-3001) comunicó una SLP de 11,9 meses (32).

Elotuzumab, un anticuerpo monoclonal dirigido frente a la glicoproteína de superficie SLAMF7, es el primer anticuerpo monoclonal autorizado en esta indicación. Los resultados de eficacia proceden del estudio CA204004, un ensayo clínico fase III abierto, aleatorizado en el que se comparó elotuzumab en combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona (ELd) frente a lenalidomida y dexametasona, en pacientes con MM en recaída o refractario tras 1-3 líneas de tratamiento previas. Se permitió la exposición previa a lenalidomida siempre y cuando el paciente hubiera tenido al menos una RP previa, no fuera refractario a la misma, no hubiera recibido más de 9 ciclos, y no hubiera discontinuado este fármaco debido a efectos adversos grado 3 o superior relacionados. Se incluyeron un total de 646 pacientes que fueron aleatorizados a ambas ramas de tratamiento. Los resultados de SLP (variable principal) provienen de un análisis intermedio preespecificado, en el que la mediana de SLP en el grupo de elotuzumab fue de 19,4 meses (IC95% 16,6-22,2) frente a 14,9 meses (IC95% 12,1-17,2) para el grupo control (HR 0,70 [IC95% 0,57-0,85]), alcanzándose la significación estadística. La TRG (variable principal) fue del 79% (IC95%, 74-83) en el grupo de pacientes que recibió elotuzumab y del 66% (IC95%, 60-71) en el grupo control (OR 1,9 [IC95% 1,4-2,8]). En la valoración de respuesta efectuada por un comité independiente, había un menor número de respuestas completas (RC+RCe) en el grupo de elotuzumab en comparación con el grupo control (4,4% vs. 7,4%). La mediana de SG en el grupo de elotuzumab fue de 43,7 meses (IC95% 40,34-NA) frente a los 39,6 meses (IC95% 33,25-NA) del grupo control (HR 0,77 [IC95% 0,61-0,97]). No obstante, no se alcanzó la significación estadística preespecificada [ $p=0,0109$ ] para este análisis intermedio (33).

Si comparamos la población incluida en el ensayo clínico de elotuzumab con la del estudio ASPIRE, en términos generales las características basales podrían considerarse similares, aunque podrían señalarse diferencias en el porcentaje de pacientes mayores de 75 años, superior en el ensayo de elotuzumab (20% vs 12%) y en el de pacientes que presentaban anomalías citogenéticas de alto riesgo (41% vs. 12%). En cuanto a los tratamientos previos recibidos, la mayoría de los pacientes en ambos estudios habían recibido bortezomib mientras que sólo el 19,8% en el ensayo de carfilzomib y el 5,7% en el de elotuzumab habían recibido lenalidomida previamente. El número de líneas previas de tratamiento recibidas se diferencia en el porcentaje de pacientes con 3 líneas previas (el 15,8% en el estudio con elotuzumab y el 24% en el estudio con carfilzomib). El 35,1% de los pacientes en el estudio de elotuzumab y el 28,9% en el estudio ASPIRE fueron refractarios al último tratamiento recibido, entre los que se incluyeron un 7,2% de refractarios a lenalidomida en el estudio con carfilzomib (en el ensayo de elotuzumab estos pacientes fueron excluidos). A pesar de las limitaciones de las comparaciones indirectas no ajustadas y con



las necesarias cautelas de este tipo de comparaciones los datos en términos de SLP y SG no parecen indicar grandes diferencias entre elotuzumab y carfilzomib por lo que podrían considerarse alternativas similares en términos de eficacia, si bien es cierto que los resultados en las TRO con carfilzomib, especialmente la tasa de respuestas completas, parecen superiores. Por otro lado, desde un punto de vista de la seguridad, la adición de elotuzumab a Ld supone también un incremento en la frecuencia de aparición de EA graves (65% vs 57%), una mayor incidencia de linfopenia grados 3 ó 4 (77% vs 49%) y reacciones infusionales leves-moderadas (10%) (33).

Es necesario mencionar también otras alternativas de tratamiento del MM en recaída, como son pomalidomida, daratumumab y la combinación de panobinostat con bortezomib y dexametasona. No obstante, dichos fármacos están indicados en pacientes que hayan recaído al menos a dos líneas de tratamiento previas. La combinación pomalidomida + dexametasona ha demostrado una mejora de 4,6 meses en SG frente a dexametasona a altas dosis, con una reducción del riesgo de progresión o muerte del 55 % (HR 0,45; IC95 %: 0,35-0,59) (34,35). Por su parte, panobinostat asociado a bortezomib y dexametasona no ha demostrado por el momento un aumento de la supervivencia, lo que unido a la elevada toxicidad de la combinación han llevado a la no financiación de panobinostat en España (36). Daratumumab ha recibido una autorización condicional por la EMA en base a dos estudios fase I/II y II abiertos, sin comparador, en los que se observaron TRG del 36% y un 5% de respuestas completas (37).

Con respecto al perfil de seguridad, la principal toxicidad de carfilzomib es hematológica. El evento adverso hematológico más frecuentemente observado es la citopenia, sin embargo, no hay toxicidad acumulativa y la tolerabilidad a largo plazo es buena. A diferencia de talidomida o bortezomib, la incidencia de neuropatía periférica, -un factor limitante de la dosis en estos fármacos-, en los pacientes tratados con carfilzomib es baja. Por otro lado se debe prestar especial atención a aquellos pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca candidatos a recibir tratamiento con carfilzomib. Por el momento los datos disponibles en pacientes con insuficiencia renal grave (< 30 mL/min) son limitados.

## CONCLUSIÓN

Carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona, con una mediana de SLP de 26,3 meses frente a 17,6 meses para la combinación de Ld (HR 0,69; IC95 %: 0,57-0,83) y una mediana de SG de 48,3 meses frente a 40,4 meses con Ld (HR 0,79 [IC 95% 0,67-0,95]), representa una opción eficaz en pacientes que hayan recibido una primera línea de tratamiento.

No existen datos sobre el uso de carfilzomib en combinación con lenalidomida y dexametasona (CLd) en pacientes que no hubiesen alcanzado una respuesta con alguno de los regímenes previos o que hubieran sido refractarios al tratamiento previo con bortezomib, entendido como progresión durante el tratamiento, así como en pacientes previamente tratados con Ld y progresión dentro de los 3 primeros meses de tratamiento o en cualquier momento si la combinación Ld era la terapia más reciente.

La combinación de carfilzomib con dexametasona (Cd) demostró una mejora de 9 meses (HR 0,53 [IC 95% 0,44-0,65]) en la SLP, el doble que la alcanzada con bortezomib y dexametasona (Vd), (medianas de SLP de 18,7 meses y 9,4 meses, respectivamente), en pacientes que habían sido tratados previamente. Datos de SG procedentes de un segundo análisis intermedio muestran un mayor beneficio de Cd comparado con Vd, con una mejora en la SG de 7,6 meses (HR 0,79 [IC 95% 0,65-0,96]. Los pacientes candidatos no deben ser refractarios a bortezomib (no han debido progresar durante los 6 primeros meses desde la última dosis administrada del fármaco) y existen dudas sobre el beneficio de Cd frente a Vd en pacientes refractarios a lenalidomida.

En este escenario de una segunda línea de tratamiento, la triple terapia con CLd o ELd pueden considerarse alternativas de tratamiento, con un perfil de seguridad que no parece empeorar de forma relevante al añadir carfilzomib pero que con la adición de elotuzumab implica una mayor incidencia de reacciones adversas relevantes. La combinación de carfilzomib con dexametasona también ha mostrado elevada eficacia en el aumento de SLP y SG en pacientes que han recibido al menos una línea de tratamiento previa.

De manera general, en la elección del tratamiento más adecuado para pacientes con MM en recaída o progresión se deberán considerar factores como: las líneas previas de tratamiento, la calidad de las respuestas a tratamientos anteriores y su duración, la edad, la condición física, las comorbilidades (especialmente, en este caso, la neuropatía grado 3-4), la presencia o no de enfermedad extramedular, el perfil citogenético y otros factores de riesgo presentes al diagnóstico que mantienen su influencia en la recaída.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*La fase I de este informe se adoptó por el GCPT en marzo 2017, realizándose una actualización de los datos de SG a principios de 2018.*

*En junio de 2018 se publicó el IPT de daratumumab, cuyas consideraciones finales son aplicables al IPT de carfilzomib: tras la valoración de los datos económicos, se considera que las combinaciones de carfilzomib con lenalidomida y dexametasona o carfilzomib con dexametasona son una opción valorable en pacientes susceptibles que hayan experimentado recaídas tras, al menos, un tratamiento previo. En cuanto a la selección entre combinaciones basadas en carfilzomib o daratumumab para pacientes candidatos a ambas opciones, se deben tener en cuenta criterios de eficiencia. En el caso de la combinación de daratumumab con lenalidomida y dexametasona, debe tenerse en cuenta, que se ha financiado para situaciones en las que se considere el tratamiento tras una segunda recaída.*

*Más información disponible en el IPT de daratumumab: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-daratumumab-Darzalex-mieloma-multiple-MM.pdf>.*

## REFERENCIAS

1. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. N Engl J Med. 2011;364(11):1046-60.
2. International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2012 Database: Summary Table by Cancer. Disponible en: [http://globocan.iarc.fr/old/burden.asp?selection\\_pop=62968&Text=Europe&selection\\_cancer=17270&Text=Multiple+myeloma&pYear=13&type=0&window=1&submit=%C2%A0Execute](http://globocan.iarc.fr/old/burden.asp?selection_pop=62968&Text=Europe&selection_cancer=17270&Text=Multiple+myeloma&pYear=13&type=0&window=1&submit=%C2%A0Execute). Último acceso noviembre de 2016.
3. Sabín P. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Disponible en: <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/linfomas-y-mieloma/mieloma>.
4. Asociación Española contra el Cáncer. Disponible en <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/mielomamultiple/Paginas/mielomamultiple.aspx>.
5. Cancer Research UK. Myeloma Survival Statistics. Disponible en: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/myeloma/survival/multiple-myeloma-survival-statistics>. Último acceso noviembre de 2015.
6. Brenner H, Gondos A, Pulte D. Expected long-term survival of patients diagnosed with multiple myeloma in 2006–2010. Haematologica. 2009; 94:270–5.

7. Costa LJ, Gonsalves WI, Kumar SK. Early mortality in multiple myeloma. *Leukemia*. 2015; 29: 1616-8.
8. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las Cifras del Cáncer en España 2014. [http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las\\_cifras\\_del\\_cancer\\_2014.pdf](http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_2014.pdf).
9. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15: e538–48.
10. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S et al. Revised International Staging System for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015;33:2863-2869.
11. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003; 78(1):21.
12. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005; 23(15):3412.
13. Russell SJ, Rajkumar SV. Multiple myeloma and the road to personalised medicine. *Lancet Oncol*. 2011; 12(7):617–619.
14. Mikhael JR, Dingli D, Roy V, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated mayo stratification of multiple myeloma and risk-adapted therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. *Mayo Clin Proc*. 2013; 88(4):360–376.
15. Martínez-Lopez J, Blade J, Mateos MV, Grande C, Alegre A et al. Long-term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation. *Blood*. 2011 Jul 21;118(3):529-34. doi: 10.1182/blood-2011-01-332320. Epub 2011 Apr 11.
16. Barlogie B, Mitchell A, van Rhee F, Epstein J, Morgan GJ, Crowley J. Curing myeloma at last: defining criteria and providing the evidence. *Blood*. 2014 Nov 13;124(20):3043-51. doi: 10.1182/blood-2014-07-552059. Epub 2014 Oct 7.
17. NICE guideline. Myeloma: diagnosis and management. 10 febrero 2016 ([nice.org.uk/guidance/ng35](http://nice.org.uk/guidance/ng35)) (Consultado febrero 2016).
18. Ficha técnica Kyprolis® (carfilzomib): Disponíble en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_P\\_rduct\\_Information/human/pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_P_rduct_Information/human/pdf). (Consultado en noviembre 2016).
19. Informe público de evaluación (EPAR) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Disponíble en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR-Assessment\\_Report-Variation/human/pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Assessment_Report-Variation/human/pdf).
20. Siegel DS, Dimopoulos MA, 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.
21. European Public Assessment Report (EPAR) de Kyprolis®. Disponíble en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Assessment\\_Report - Variation/human/003790/WC500211642.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Assessment_Report - Variation/human/003790/WC500211642.pdf).
22. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng WJ, 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.
23. Vij R, Wang M et al. An open-label, single-arm, phase 2 (PX-171-004) study of single-agent carfilzomib in bortezomib-naive patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood* 2012, 119 (24): 5661-5670.
24. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, Hernández D, et al. Programa para el Estudio y la Terapéutica de las Hemopatías Malignas/Grupo Español de Mieloma (PETHEMA/GEM) group. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood*. 2012 Aug 23;120(8):1589-96. Epub 2012 Jul 12.
25. Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, Gutiérrez N, et al. Maintenance therapy with bortezomib plus thalidomide or bortezomib plus prednisone in elderly multiple myeloma patients included in the GEM2005MAS65 trial. *Blood*. 2012 Sep 27;120(13):2581-8. Epub 2012 Aug 13.
26. Aguado Bueno B, Martínez-Chamorro C, Vicuña Andrés I, Alegre Amor A. Tratamiento del mieloma múltiple en recaída o refractario. *Cuadernos de Hematología* – 2011.
27. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, et al; the International Multiple Myeloma Working Group. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: A multicenter international multiple myeloma working group study. *Leukemia*. 2012;26(5):149–157.
28. Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, Schouten H, Mohty M, Dimopoulos M, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013 Oct; 24 Suppl 6:vi133-7.
29. Rael et al. Indirect Comparison to Assess the Relative Efficacy of Carfilzomib + Lenalidomide + Dexamethasone Versus Bortezomib + Thalidomide + Dexamethasone: A Matching Adjusted Indirect Comparison. *Blood* 2015;126(23):5624.
30. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, Dib M et al. Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 10; 30(20):2475-82. doi: 10.1200/JCO.2011.37.4918. Epub 2012 May 14.
31. Paul G. Richardson , Wanling Xie , Sundar Jagannath , et al. A phase 2 trial of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed/refractory myeloma. *Blood* 2014;123:1461-9.
32. Dimopoulos MA, Orłowski RZ, Facon T, Sonneveld P, et al. Retrospective matched-pairs analysis of bortezomib plus dexamethasone versus bortezomib monotherapy in relapsed multiple myeloma. *Haematologica*. 2015 Jan; 100(1):100-6. doi: 10.3324/haematol.2014.112037. Epub 2014 Sep 26.
33. European Public Assessment Report (EPAR) de Empliciti®. Disponíble en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Public assessment report/human/003967/WC500206674.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Public assessment report/human/003967/WC500206674.pdf)
34. Informe Público de Evaluación para pomalidomida (Imnovid®). [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Public assessment report/human/002682/WC500147721.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Public assessment report/human/002682/WC500147721.pdf).
35. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Pomalidomida (Imnovid®). PT/V1/01022015. Disponíble en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-pomalidomida-imnovid.pdf>.



36. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Panobinostat (Farydak®). Disponible en :  
<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-panobinostat-Farydak-mieloma-multiple.pdf>.
37. Ficha técnica de Darzalex®. Disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR - Product Information/human/004077/WC500207296.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR - Product Information/human/004077/WC500207296.pdf).

## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Comunidad Autónoma de Andalucía**

**Comunidad Autónoma de Castilla La Mancha**

**Comunidad Autónoma de la Región de Murcia**

**Isabel Delgado Trillo**

Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Fuenlabrada.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCP.