



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

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

IPT, 48/2016

Versión 1

Fecha de publicación: 21 de noviembre de 2016[†]

El mieloma múltiple sintomático (MM) es una enfermedad neoplásica que se caracteriza por una proliferación clonal de células plasmáticas (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 gammopatía 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, debería considerarse criterio suficiente 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, los pacientes con deleción 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. 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) (10-13).

Aunque el MM sigue siendo considerada un 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 (gammopatía monoclonal de significado incierto) o MM no sintomático (14, 15). 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 (16), 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.

En la actualidad hay 5 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 hemoperiféricos. Entre los nuevos agentes ya autorizados se incluyen los inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida y pomalidomida), inhibidores del proteasoma (bortezomib, carfilzomib) e inhibidores de histona deacetilasa (panobinostat).

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, de la historia terapéutica previa, del tiempo a la progresión a 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, ha sido autorizado en el tratamiento de pacientes adultos con MM que han recibido al menos un tratamiento previo (17). Kyprolis® se presenta como polvo para solución para perfusión.

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/m² (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/m² (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

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 12 de abril de 2016

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.

Se recomienda hidratación previa, 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.

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 (17).

La administración combinada con lenalidomida y dexametasona no afectó a la inhibición del proteasoma (17).

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 la indicación aprobada: el estudio pivotal PX-171-009 (ASPIRE), los estudios de soporte PX-171-006 y PX-171-004, en MM recidivante. (18).

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) (18)

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, 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 ≥ 200 mg/24 horas); 2) en los sujetos con MM con paraproteína IgA se exigieron valores qIgA ≥ 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 ≤ 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 más lenalidomida más dexametasona (N=396).
- Ld: lenalidomida más 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/m² en los días 1 y 2 del ciclo 1 y 27 mg/m² los días 8, 9, 15 y 16 del ciclo 1 si se había tolerado la dosis inicial de 20 mg/m²). En los siguientes ciclos (del 2 al 12) carfilzomib 27 mg/m² 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/m² 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 ≥ 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 final de eficacia 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; $p < 0,0001$).

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

	Brazo CLd ^a (N = 396)	Brazo Ld ^a (N = 396)
SLP, mediana meses (IC95%)	26,3 (23,3-30,5)	17,6 (15,0-20,6)
HR (IC95%), valor de p unilaterial	0,69 (0,57-0,83); <0,0001	—
SG, mediana meses (IC95%)	No Estimada	No Estimada
HR (IC95%), valor de p unilaterial	0,79 (0,63-0,99); 0,0182	—
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)
95% IC	83,4-90,3	61,8-71,3
valor de p unilaterial ^c	< 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) ^c	1 (1, 14)	1 (1, 16)
TBC n (%)	360 (90,9)	302 (76,3)
95% IC	87,6-93,6	71,8-80,4
DBC, mediana meses (95% IC)	28,3 (24,3-30,5)	20,3 (16,6-24,0)
TCE n (%)	367 (92,7)	345 (87,1)
IC95%	89,7-95,0	83,4-90,3

^a Determinado por el Comité independiente usando los criterios de respuesta IMWG/EBMT; ^b Estadísticamente significativo; ^c El análisis interino para SG no alcanzó el tamaño pre-especificado para SG ($p=0,0051$); los valores de p se muestran con interés puramente descriptivo; ^d muestra mediana.

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.

En el momento del análisis la mediana de SG no se había alcanzado en ninguno de los brazos del estudio. Por este motivo se llevaron a cabo análisis adicionales no preestablecidos para comparar SG en los tiempos de referencia a 12, 18, 24, 30 y 36 meses mediante una prueba de log-rank estratificada de la misma manera que en el análisis primario de SG. Aunque el resultado señala una tendencia a favor de CLd (HR 0,79; IC95%: 0,63-0,99); log-rank $p = 0,0182$, con más muertes en el brazo control en el momento del corte [$n=143$, (36,1%) vs. 162 (40,9%)], los datos no son concluyentes ya que este análisis provisional se llevó a cabo con el 60% de los eventos necesarios.

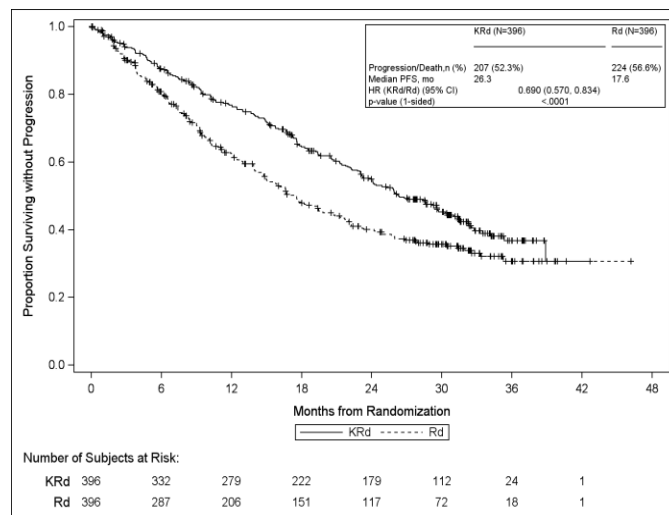
El seguimiento de la SG alcanzó una mediana de 32,3 meses (IC95%: 31,7-33,2) con CLd y 31,5 meses (IC95%: 30,8; 32,5) con Ld.

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, (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%.

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



KRd = carfilzomib más lenalidomida más dexametasona; Rd = Lenalidomida más dexametasona

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.

Estudios de soporte (18, 19):

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/ m². 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 en el que se evaluó carfilzomib a dosis de 20 ó 20/ 27 mg/ m² 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 Ib 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/ m²) 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 ENDEAVOR

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. En este estudio se incluyeron 929 pacientes con antecedentes de entre uno y tres regímenes de tratamiento previos. El criterio de valoración primario del estudio fue la SLP. Los pacientes que recibieron bortezomib (1,3 mg/ m²) con una dosis baja de dexametasona (20 mg) por vía subcutánea o intravenosa (más del 75% de los pacientes de la rama de control recibieron bortezomib por vía subcutánea).

Los resultados de un análisis intermedio planificado del estudio ENDEAVOR indicaron una SLP de 18,7 meses con Cd en comparación con 9,4 meses con Vd (HR 0,53; 0,44-0,65; p<0,0001). Carfilzomib también indujo mayor tasa de respuestas (\geq RP 77% vs. 63%; p<0,0001) y una tendencia a mayor supervivencia, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Los pacientes con MM recurrente que recibieron tratamiento con carfilzomib vivieron el doble de tiempo sin que empeorara la enfermedad, lo que demuestra superioridad respecto de bortezomib. Si bien los datos de SG, un criterio secundario de valoración, todavía no han sido consolidados, el análisis mostró una tendencia a favor de Cd.

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 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 (18).

La mediana de la exposición a carfilzomib en el estudio PX-171-009 fue 26,84 mg/ m² (26,83 mg/ m² 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 que iniciaron tratamiento con la pauta 20/ 27 mg/ m² 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 PX-171-009, 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 PX-171-009 (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 dosis bajas de dexametasona como premedicación (4 mg) para evitar reacciones a la infusión, más frecuentes tras la primera dosis, y prehidratación, al menos, en el primer ciclo de tratamiento.

En cuanto a los efectos adversos, en el estudio ENDEAVOR, hubo mayor número de casos con insuficiencia cardíaca o renal con carfilzomib respecto al brazo de bortezomib. Igualmente los casos con hipertensión y disnea fueron más frecuentes con carfilzomib en comparación bortezomib y con la observada en el estudio ASPIRE. 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. Las tasas de insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal de carfilzomib fueron comparables con las observadas en el estudio ASPIRE, mientras que el número de neuropatías fue inferior (25).

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 (20), o de 39 meses en pacientes mayores (21), 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 (22). 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 (23).

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 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, ha mostrado prolongar 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.

En el estudio ASPIRE, la mediana de SG no se alcanzó en ninguno de los brazos de tratamiento. El análisis intermedio de la SG se realizó después de 305 eventos (el 60% de los 510 predeterminados para el análisis final), y no se cumplió el límite de finalización temprano especificado en el protocolo ($p=0,0051$), lo que sugiere que el efecto en la SG se beneficiaría de un análisis con mayor tiempo de observación. Será necesario un análisis más maduro de la SG para valorarlo adecuadamente (24). Las tasas de supervivencia global a 24 meses fueron 73,3% y 65% en los grupos tratados con CLd o Ld respectivamente (HR 0,79; IC95%: 0,63-0,99). 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 (18). Aún en ausencia de datos maduros de supervivencia, el beneficio en términos de SLP y respuesta tumoral es superior al tratamiento estándar elegido como control. 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.

Una de las cuestiones no resueltas por el estudio ASPIRE se refiere a la eficacia de carfilzomib-dexametasona (Cd) vs. bortezomib-dexametasona (Vd). Los resultados del estudio

ENDEAVOR (25) que comparan Cd vs. Vd, está siendo objeto de revisión por parte de las autoridades reguladoras y, por tanto, no pueden hacerse consideraciones sobre esas recomendaciones de uso. Sin embargo, los resultados publicados no pueden ser omitidos y sugieren un mayor beneficio de carfilzomib sobre bortezomib en términos de SLP y respuesta tumoral. El beneficio en términos de supervivencia global no ha sido establecido aún.

Por otra parte, se dispone de una comparación indirecta ajustada y apareada frente a bortezomib en pacientes con MM en recaída/progresión tratados con al menos una línea de tratamiento previa y trasplante autólogo (26). 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 (27). En el estudio NCT00378209 (28), 64 pacientes con MM refractarios o en recaída fueron tratados con bortezomib más lenalidomida y dexametasona, logrando una SLP de 9,5 meses. En el estudio Panorama 1 (29) se evaluó la eficacia y seguridad de panobinostat en combinación con bortezomib y dexametasona, en pacientes con MM en recaída o en recaída y refractario que habían recibido al menos entre una y tres líneas previas de tratamiento para MM; en este estudio la SLP alcanzó 12 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 (30).

Respecto a otras alternativas aprobadas para el tratamiento del MM en recaída es necesario mencionar pomalidomida. No obstante, dicho fármaco está indicado en pacientes que hayan recaído al menos a dos líneas de tratamiento. 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) (31, 32).

Con respecto al perfil de seguridad, la principal toxicidad del carfilzomib es hematológica, con algunos casos reportados de toxicidad cardiopulmonar o renal. A diferencia de talidomida o bortezomib, la incidencia de neuropatía periférica, -un factor limitante de la dosis en estos fármacos-, los pacientes tratados con carfilzomib tienen baja incidencia de neuropatía periférica. El evento adverso hematológico más frecuentemente observado es la citopenia, sin embargo, no hay toxicidad acumulativa y la tolerabilidad a largo plazo es buena. La incidencia de trombocitopenia con carfilzomib parece similar a la de bortezomib.

Actualmente hay en curso numerosos ensayos clínicos con diferentes combinaciones de fármacos, algunos de los cuales podrían modificar el esquema terapéutico de estos pacientes y que contribuirán a mejorar los perfiles de eficacia y seguridad (33).

CONCLUSIÓN

Para la elección del tratamiento más adecuado para pacientes con MM en recaída o progresión se deben considerar entre otros, los siguientes factores: las líneas previas de tratamiento, los índices y la calidad de las respuestas 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.

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) representa una opción eficaz en pacientes que hayan recibido una primera línea de tratamiento.

No existen datos sobre el uso de carfilzomib en combinación (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.

El beneficio relativo de la combinación de carfilzomib/dexametasona en relación a bortezomib/dexametasona en pacientes que hayan sido refractarios o hayan progresado después de una línea de tratamiento, se encuentra en revisión por parte de las autoridades reguladoras, lo que podría modificar en el futuro las conclusiones de este IPT.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Una vez evaluada la relación de coste/ eficacia incremental de carfilzomib, así como el impacto presupuestario que supone su introducción en terapéutica, se considera razonable valorar su uso en pacientes que hayan recibido una primera línea con bortezomib y hayan presentado respuesta y posterior progresión (recaída) antes de 6 meses de finalizado el tratamiento con bortezomib, o bien que se encuentren en progresión tras una reintroducción del mismo. En aquellos pacientes que hayan recaído tras los 6 meses de finalizar el tratamiento con bortezomib se desconoce la secuencia ideal entre retratar con bortezomib o administrar carfilzomib+dexametasona+ lenalidomida.

REFERENCIAS

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of Multiple Myeloma. *Leukemia* 2009.
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&Texp=Europe&selection_cancer=17270&Text=Multiple+myeloma&pYear=13&type=0&window=1&submit=%C2%A0Execute. Último acceso noviembre de 2015.
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 a 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.
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. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003; 78(1):21.
11. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005; 23(15):3412.
12. Russell SJ, Rajkumar SV. Multiple myeloma and the road to personalised medicine. *Lancet Oncol*. 2011; 12(7):617–619.
13. 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.
14. Martínez-López 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.
15. 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.
16. NICE guideline. Myeloma: diagnosis and management. 10 febrero 2016 (nice.org.uk/guidance/ng35 (Consultado febrero 2016)).
17. Ficha técnica Kyprolis® (carfilzomib): Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR - Product Information/human/003790/WC500197692.pdf. (Consultado en noviembre 2016).
18. Informe público de evaluación (EPAR) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Product Information/human/003790/WC500197692.pdf. (Consultado en noviembre 2016).
19. Vij R, Wang M et al. An open-label, single-arm, phase 2 (PX-171-004) study of single-agent carfilzomib in bortezomib-naïve patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood* 2012, 119 (24): 5661-5670.
20. 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.
21. 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.
22. Aguado Bueno B, Martínez-Chamorro C, Vicuña Andrés I, Alegre Amor A. Tratamiento del mieloma múltiple en recaída o refractario. *Cuadernos de Hematología* – 2011.
23. 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.

24. Korn EL, Freidlin B, Abrams JS. Overall survival as the outcome for randomized clinical trials with effective subsequent therapies. *J Clin Oncol*. 2011 Jun 10;29(17):2439-42. doi: 10.1200/JCO.2011.34.6056. Epub 2011 May 9.
25. Meletios A, Dimopoulos, Moreau P, Palumbo A, Douglas EJ, et al. Carfilzomib and dexamethasone (Kd) vs bortezomib and dexamethasone (Vd) in patients (pts) with relapsed multiple myeloma (RMM): Results from the phase III study ENDEAVOR. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 8509).
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. San Miguel, JF, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Oct;15(11):1195-206.
30. Dimopoulos MA, Orlowski 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.
31. 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.
32. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Pomalidomida (Imnovid®). PT/V1/01022015. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-pomalidomida-immovid.pdf>.
33. Sugumar, D., Keller, J., & Vij, R. Targeted treatments for multiple myeloma: specific role of carfilzomib. *Pharmacogenomics and personalized medicine* 2015, 8, 23-33. <http://dx.doi.org/10.2147/PGPM.S39085>.

GRUPO DE EXPERTOS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

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, 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 GCPT.