

Experiencias
IKEMA



AÑO 2024 // N° 6

MARÍA MAGDALENA ALCALÁ PEÑA

sanofi

©Sanofi y los autores
Edita: Esmon Publicidad, S.A.
Balmes 209, 3o 2a. 08006 Barcelona
esmon@esmon.es
ISBN:
DL B 7464-2023

Ninguna parte de esta obra, incluido el diseño de la cubierta, puede reproducirse, almacenarse o transmitirse de ninguna forma, ni por ningún medio, sea este electrónico, químico, mecánico, óptico, de grabación o de fotocopia, sin la previa autorización escrita por parte del titular del copyright.

“Experiencias IKEMA en 2L” no es responsable de las opiniones o juicios de valor expresados por los autores en esta monografía.

La información contenida en esta revisión está dirigida exclusivamente al profesional médico, con la intención de proporcionar información científica de interés.

Experiencias **IKEMA**



AÑO 2024 // N° 6

CASO

**Mieloma de cadenas ligeras con deterioro brusco
de la función renal**

María Magdalena Alcalá Peña..... 4

CASO

Mieloma de cadenas ligeras con deterioro brusco de la función renal

María Magdalena Alcalá Peña

Unidad de Gestión Clínica de Hematología y Hemoterapia. Hospital Regional Universitario (HRU). Málaga.

Palabras clave

mieloma múltiple,
fracaso renal,
isatuximab.

Resumen

Una mujer es diagnosticada a la edad de 63 años de mieloma múltiple (MM) de cadenas ligeras libres lambda (CLL lambda), con fracaso renal agudo, que responde inicialmente al esquema basado en bortezomib seguido de autotrasplante de médula ósea (trasplante autólogo de sangre periférica [TASPE]). En la recaída presenta nuevamente fracaso renal agudo y reaparece tras el inicio del esquema ▼isatuximab-carfilzomib-dexametasona (IKd), planteándonos el reto, en el manejo del caso, de si se trata de toxicidad medicamentosa, por MM en progresión, o ambas.

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

Caso clínico real de la experiencia clínica de la Dra. María Magdalena Alcalá Peña

Caso clínico

Características de la paciente al diagnóstico:

- » Mujer de 63 años, puntuación de la escala del *Eastern Cooperative Oncologic Group* (ECOG): 0.
- » Antecedentes personales: hipertensión arterial.
- » Diagnóstico de MM de cadenas lambda en abril de 2021.
- » D-S IIIB, ISS-III, R-ISS-II, de riesgo citogenético estándar.
- » En las pruebas complementarias al diagnóstico, destacan:
 - Pruebas de laboratorio: creatinina de 2,34 mg/dL (previas normales); filtrado glomerular (FG) (mL/min/1,73 m²) de 22; calcio corregido: 11,4 mg/dL. Inmunofijación (IF) negativa, con CLL kappa de 9,2 mg/L, CLL lambda de 2.325 mg/L, con ratio kappa/lambda <0,01.
 - Aspirado de médula ósea: presencia de un 65% de células plasmáticas en médula ósea (20,4% monoclonales lambda por citometría de flujo).
 - Resonancia magnética nuclear (RMN): infiltración mielomatosa, sin componente de partes blandas, en el cuerpo vertebral T11 y en S2.

Como tratamiento de primera línea recibió seis ciclos de inducción con bortezomib (1,3 mg/m² s.c. los días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo) en combinación con lenalidomida (25 mg v.o./día × 21 días, en ciclos de 28 días) y dexametasona 40 mg v.o. semanales¹. Todo ello acompañado con ácido zoledrónico 4 mg i.v. mensual. Tras cuatro ciclos, se movilizó con etopósido y se realizó aféresis. Tras seis ciclos, se acondicionó con melfalán 200 mg/m² y se realizó TASPE en diciembre de 2021.

Tras este primer tratamiento, en el día +100 post-TASPE, presentaba la siguiente respuesta:

- » Analítica con función renal normal, IF negativa; CLL kappa: 12 mg/L; CLL lambda: 89,4 mg/L; con ratio kappa/lambda de 0,13 (reducción de un 96% de la ratio, considerándose muy buena respuesta parcial).
- » Aspirado de médula ósea en remisión completa citológica, pero con presencia del 0,45%

de células plasmáticas de fenotipo anómalo, propio de células plasmáticas mielomatosas, junto a un 0,06% de células plasmáticas de fenotipo normal por citometría de flujo.

- » RMN: acuñamiento del cuerpo de la T11 (que está más acuñada que en la RMN previa), y lesión en S2 más reducida que en la RMN previa (enfermedad estable desde el punto de vista óseo).

Continuó posteriormente al TASPE con lenalidomida de mantenimiento a dosis de 10 mg/día v.o. × 21 días en ciclos de 28 días. Todo ello junto con ácido zoledrónico 4 mg i.v. mensual por dos años.

Características de la paciente en la recaída:

- » Progresión del MM tras dos años post-TASPE. La paciente ya presentaba un ECOG de 1-2 (con mayor limitación por las lesiones óseas). En las pruebas complementarias en la recaída, destacan:
 - Julio de 2023: IF positiva (habiendo sido previamente siempre negativa) con incremento de CLL lambda a 627 mg/L; CLL kappa: 9,5 mg/L; ratio: 0,02. Creatinina: 1,06 mg/dL, con FG (mL/min/1,73m²) de 56.
 - Agosto de 2023: fracaso renal agudo con creatinina de 6,49 mg/dL y FG (mL/min/1,73 m²) de 6, hipercalcemia severa de 13,9 mg/dL; CLL kappa: 9,8 mg/L; CLL lambda: 2.782,2 mg/L; y ratio <0,01.

Se realiza una tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada con presencia de múltiples lesiones óseas hipermetabólicas compatibles con infiltración de mieloma.

No se realizó estudio medular en este momento.

- » Como tratamiento en la primera recaída, se inició el esquema IKd el 31 de agosto de 2023².
 - Tras recibir el primer ciclo de tratamiento, se objetivó una mejoría de la función renal, con descenso de creatinina a 1,1 mg/dL y FG (mL/min/1,73 m²) de 22, CLL kappa de 6,4 mg/L, CLL lambda de 1.834,3 mg/L y ratio <0,01 (enfermedad estable).

- Tras los dos primeros ciclos de IKd, la paciente presentó nuevamente fracaso renal agudo, con niveles de creatinina que ascendieron 6,18 mg/dL, FG (mL/min/1,73 m²) de 7, calcio corregido de 10,6 mg/dL y proteinuria en aumento de rango nefrótico (4 g/24 horas), precisando un ingreso hospitalario con seguimiento conjunto por hematología y nefrología (del 8 al 16 de noviembre de 2023).

Se reevaluó la enfermedad, con CLL kappa de 6,4 mg/L; CLL lambda de 1144,6 mg/L, y ratio de 0,01 (mínima respuesta).

Evolución

Llegado este momento, y ante el nuevo fracaso de la función renal, se planteó si el esquema IKd estaba siendo eficaz.

Entre las posibles causas del empeoramiento renal se barajaban:

- » Progresión del mieloma.
- » Toxicidad medicamentosa por el tratamiento.
- » O bien etiología multifactorial, sumando a las dos causas previas, además: cifras tensionales mal controladas, por mantenimiento de antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), furosemida y amlodipino durante tiempo prolongado, baja ingesta hídrica y alimenticia, anemia asociada (que incluso requirió transfusión de hemoderivados durante el ingreso de la paciente) e hipercalcemia.

Revisemos la situación de la paciente al ingreso, los problemas actuales son:

- » Mieloma múltiple de CCL lambda diagnosticado en 2021, en progresión.
- » Fracaso renal agudo no oligoanúrico. Necrosis tubular aguda en resolución. Hipercalcemia + hipermagnesemia + hiperfosforemia. Proteinuria de rango nefrótico. De etiología multifactorial:
 - Hipotensión arterial y mantenimiento de ARA-II, furosemida, amlodipino.
 - Baja ingesta hídrica y alimenticia.
 - Anemia (hemoglobina: 6,6 g/dL) con requerimiento transfusional.

- Hipercalcemia (10,6).
- Fiebre pendiente de filiar.
- Sin poder descartar toxicidad por la quimioterapia (carfilzomib y ácido zoledrónico). Ha recibido dos ciclos de IKd con carfilzomib (el último el 9 de octubre de 2023).
- Sin poder descartar progresión de MM a nivel renal (proteinuria en aumento de rango nefrótico a expensas de proteinuria).
- Sin poder descartar otras causas.

Evolución: ha presentado deterioro de función renal con cifras de creatinina pico de 6,1 mg/dL; actualmente 4,2 mg/dL. Diuresis amplia. Sin edemas. Normohidratada. Pendiente de proteinuria de Bence Jones y CLL lambda en orina.

- » Febrícula. Asintomática. ¿Tumoral?:
 - Reactantes de fase aguda en descenso (proteína C-reactiva: 37,5). No neutropenia.
 - Hemocultivo pendiente (del ingreso).
 - Sin antibioterapia.
- » Desnutrición (hipoalbuminemia: 2,93): en relación con baja ingesta. Suplementación proteica.
- » Hipertensión arterial. Al ingreso se suspende: ARA-II, calcioantagonista y furosemida por hipotensión. Durante el ingreso ha mantenido cifras de tensión arterial de 130-140/70-90 mm Hg, con amlodipino 5 mg condicionado a la tensión.

Recomendaciones generales por parte de nefrología:

- » Beber > 1,5 L al día.
- » Evitar nefrotóxicos. No tomar antiinflamatorios no esteroideos.
- » Realizar automedida de la presión arterial. Tomar la tensión tres veces consecutivas al levantarse, antes de desayunar, de tomar la medicación y antes de cenar. Apuntar las cifras.

Tratamiento habitual:

- » Omeprazol 20 mg, 1 comprimido en ayunas.
- » Aciclovir 200 mg, 1 comprimido cada 12 horas.
- » Amlodipino 5 mg, 1 comprimido en el desayuno solo si la tensión es mayor de 140/90 mm Hg.

- » Atorvastatina 40 mg, 1 comprimido cada 24 horas por la noche.
- » Fentanilo 25 mcg, 1 parche cada 72 horas.

De momento no iniciar:

- » Furosemida 40 mg, 1 comprimido en el desayuno.
- » Magnesio, sobre de 1 g en el desayuno.
- » Candesartán 16 mg.

Tras la suspensión del tratamiento antihipertensivo, hay que realizar un control estrecho de cifras tensionales, inicio de suplementación proteica, y recomendaciones de hidratación, así como evitar nefrotóxicos. La paciente fue dada de alta hospitalaria con creatinina en 4 mg/dL y FG (mL/min/1,73 m²) de 11.

Se decidió continuar con el tratamiento anti-mieloma sin cambios y siguiendo un control estrecho tanto de la función renal como de la respuesta del mieloma al esquema IKd^{3,4}.

En los sucesivos controles, hubo una mejoría paulatina de las cifras de creatinina y FG, y un descenso en las CLL lambda:

- » Semana 1 tras el alta (23 de noviembre de 2023), reinicio del ciclo 3 del esquema IKd: creatinina en 2,15 mg/dL (FG: 24).
- » Semana 2: creatinina en 2,01 mg/dL (FG: 26).
- » Semana 3: creatinina en 1,84 mg/dL (FG: 29).
- » Semana 4: creatinina en 1,73 mg/dL (FG: 31).

Reevaluación del mieloma tras el ciclo 3 de IKd: CLL kappa de 3,3 mg/L, CLL lambda de 944,4 mg/L, con ratio de 0,01 (mínima respuesta mejorada).

Sin otros efectos adversos de interés, y buena tolerancia al tratamiento (Figura 1).

Discusión

La insuficiencia renal es un acontecimiento usual en pacientes con MM, un **50%** de ellos lo sufren⁵. La **mediana de supervivencia** de los pacientes con insuficiencia renal es aproximadamente la **mitad** de la de los pacientes sin insuficiencia renal⁶. Estos pacientes necesitan tratamientos y un manejo de la enfermedad exhaustivo que mejore su pronóstico.

De las opciones de tratamiento disponibles en segunda línea, se escoge IKd, ya que la positividad de sus datos de seguridad y eficacia del paciente riesgo estándar se mantienen en la subpoblación con insuficiencia renal⁴. En el ensayo clínico de IKEMA, un **26%** de los pacientes tratados con IKd tenían **insuficiencia renal** frente a un 16% en el caso de los tratados con Kd. En el ensayo, se incluyeron pacientes con una FG ≥ 15 mL/min/1,73m² y se consideraron casos de insuficiencia renal⁴ aquellos con una FG < 60 mL/min/1,73m².

En el estudio del subgrupo con insuficiencia renal de IKEMA se observó que⁴:

- » Un **30,2%** de estos pacientes tratados con IKd alcanzaron una **enfermedad mínima residual negativa**, mientras que con el tratamiento Kd fueron un **11,1%**. La tasa de enfermedad mínima residual negativa fue mayor con IKd que con Kd tanto en pacientes con insuficiencia renal como en pacientes sin ella.
- » Un **52%** de los pacientes tratados con IKd alcanzó **respuesta renal completa**. Este porcentaje fue del **30,8%** en el caso de los tratados con Kd. Un 32% de los pacientes tratados con IKd alcanzaron **respuesta renal completa sostenida**. Este porcentaje fue del 7,7% en el caso de los tratados con Kd.
- » Esta es una **población especial**, que se suele quedar fuera de exploraciones complementarias y para la que los datos no suelen ser trasladables, ya que suelen generar toxicidades. Por ello es muy importante ver los datos de **seguridad** en esta subpoblación. Aunque la **mediana de exposición al tratamiento** fue de 81 semanas en el brazo de IKd frente a 35,7 semanas en el brazo de Kd, los casos de **efectos adversos** que llevaron a una **discontinua del tratamiento** fueron del 7% con IKd frente al 27,8% con Kd.

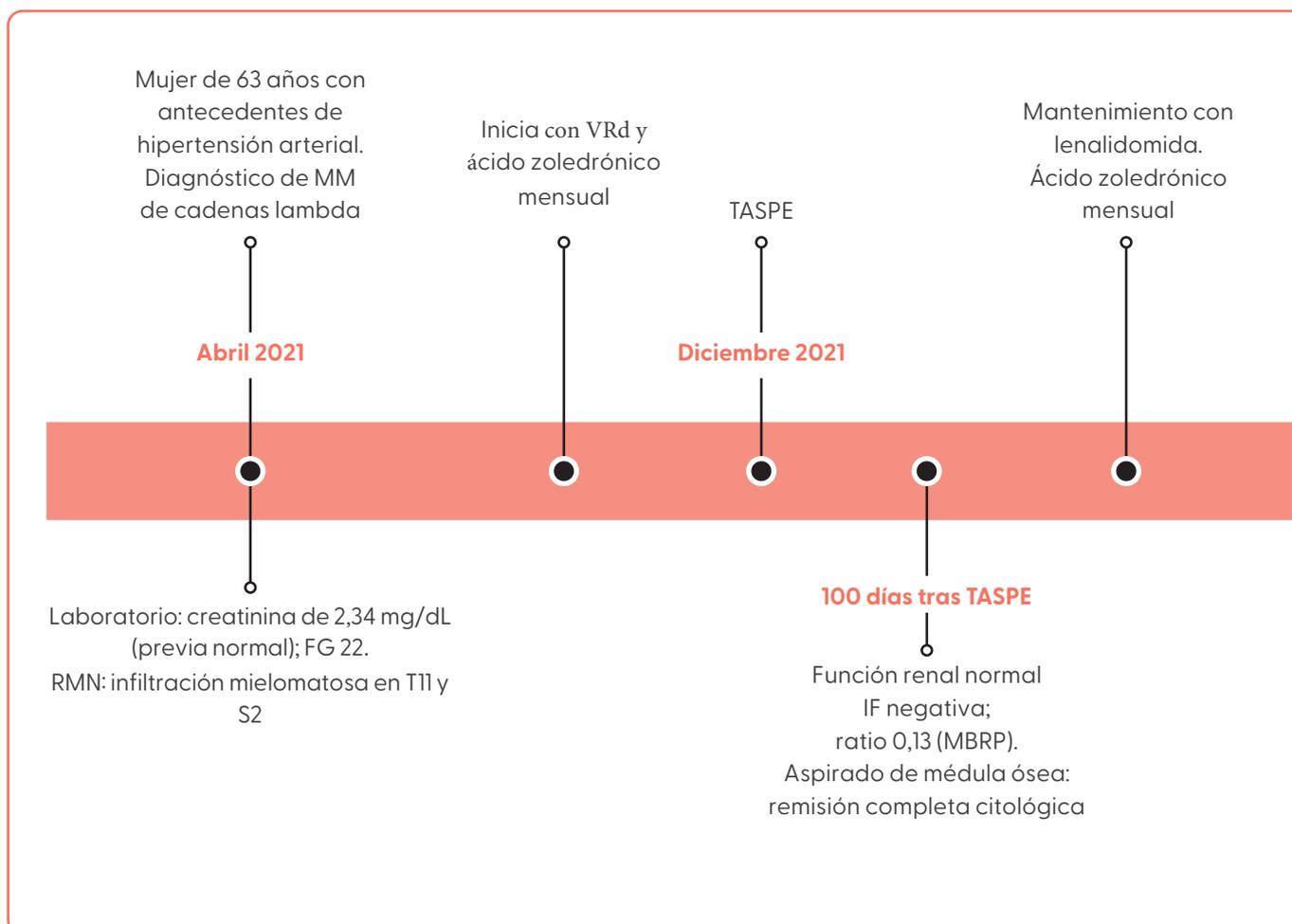
Los pacientes que más se benefician de IKd son los de **riesgo estándar** (con una supervivencia libre de progresión de **42,7 meses**)⁷, pero los estudios y la experiencia demuestran que el esquema muestra beneficio incluso en **subpoblaciones** como la de insuficiencia renal.

Este caso clínico nos enseña que, aunque aparezcan complicaciones que *a priori* puedan considerarse secundarias al tratamiento, es importante **valorar todas las posibles causas** antes de suspenderlo, pues en algunas ocasiones, como es el caso de la paciente expuesta en esta publicación, no todo es toxicidad medicamentosa o enfermedad, sino que hay más etiología asociada, siendo crucial, pero nada fácil, un manejo al detalle del paciente, y en ocasiones multidisciplinar, lo que facilita el poder continuar con una terapia de la que el paciente se siga beneficiando.

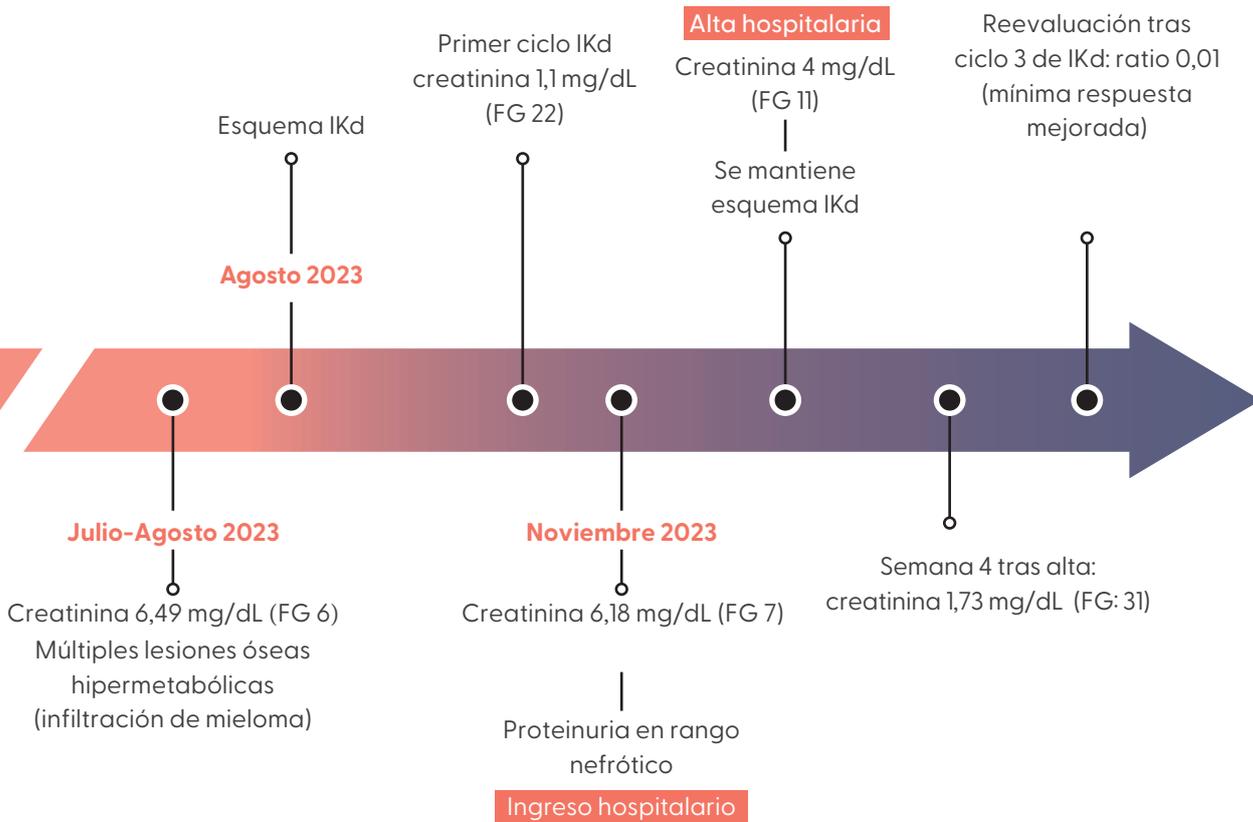
Puntos clave

- » IKd muestra su mayor beneficio en el paciente de riesgo estándar, pero los estudios y los datos de vida real demuestran que el esquema es seguro y eficaz incluso en pacientes con insuficiencia renal.
- » El control estrecho y multidisciplinar del paciente de MM es clave para su tratamiento. En este caso, la correcta valoración y manejo de la etiología multifactorial que presenta la insuficiencia renal ha permitido mantener el esquema de tratamiento deseado y la mejora de la función renal.

Figura 1. Esquema temporal que resume la evolución del paciente.



FG: filtrado glomerular (mL/min/1,73 m²); IF: inmunofijación; IKd: isatuximab-carfilzomib-dexametasona; MBRP: muy buena respuesta parcial; MM: mieloma múltiple; RMN: resonancia magnética nuclear; TASPE: trasplante autólogo de progenitores; TEP-TC: tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada.



Bibliografía

1. Durie B, Hoering A, Abidi M, Rajkumar V, Epstein J, Kahanie S, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10068):519-27.
2. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10292):2361-71.
3. Mian HS, Fiala MA, Sanchez L, Vij R, Wildes TM. Renal Failure among Multiple Myeloma patients utilizing Carfilzomib and Associated Factors in the 'Real-World'. *Ann Hematol*. 2021;100(5):1261-6.
4. Capra M, Martin T, Moreau P, Baker R, Pour L, Min CK, et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone versus carfilzomib and dexamethasone in relapsed multiple myeloma patients with renal impairment: IKEMA subgroup analysis. *Haematologica*. 2022;107(6):1397-409.
5. Faiman B, Doss D, Colson K, Mangan P, King T, Tariman JD. Renal, GI, and Peripheral Nerves: Evidence-Based Recommendations for the Management of Symptoms and Care for Patients With Multiple Myeloma. *Clin J Oncol Nurs*. 2017;21(5 Supl):19-36.
6. Eleutherakis-Papaiakovou V, Bamias A, Gika D, Simeonidis A, Pouli A, Anagnostopoulos A, et al. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leuk Lymphoma*. 2007;48(2):337-41.
7. Facon T, Moreau P, Baker R, Min CK, Leleu X, Mohty M, et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in patients with early versus late relapsed multiple myeloma: IKEMA subgroup analysis. *Haematologica*. 2024;109(2):604-16.

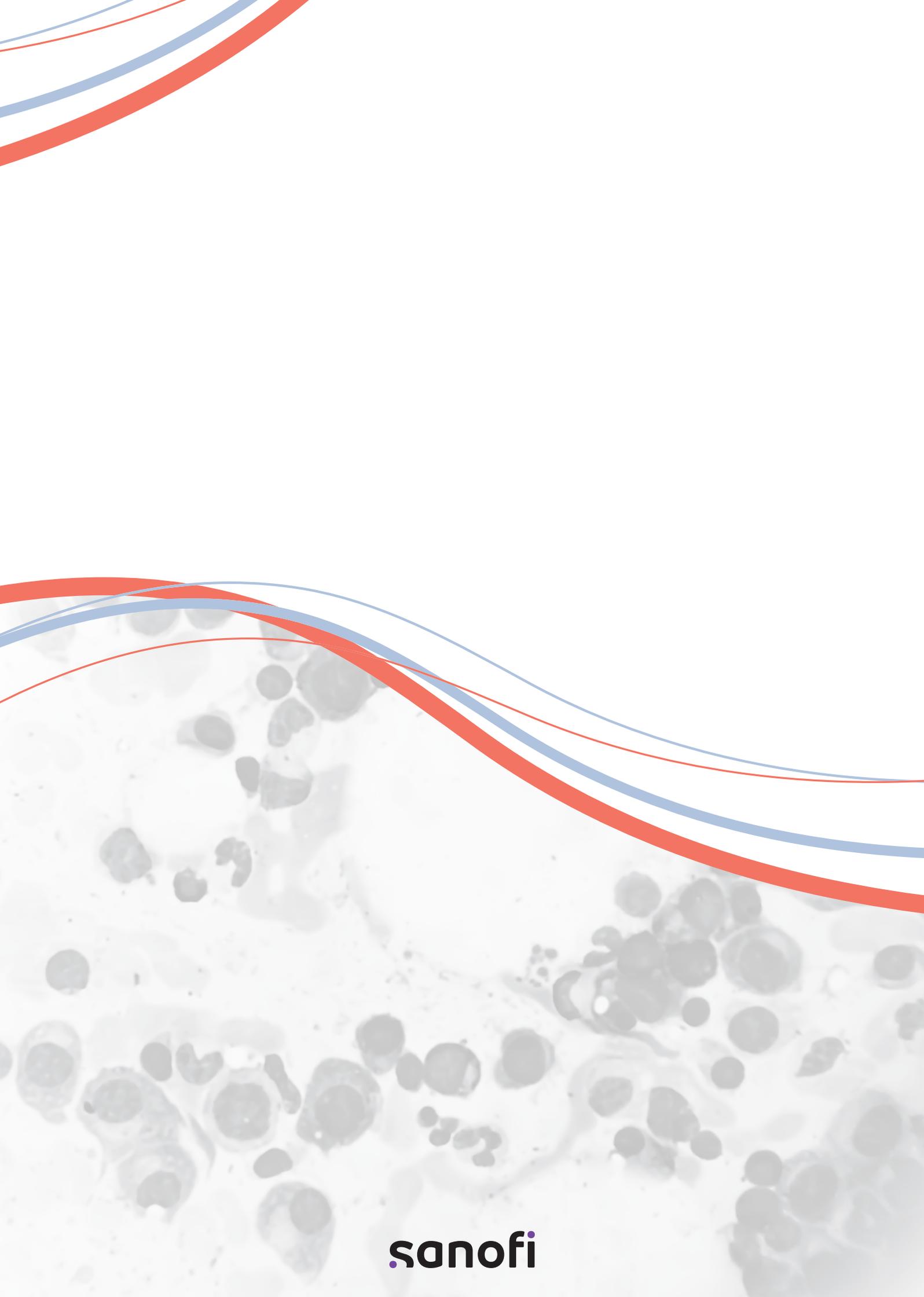
PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

SARCLISA 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión – 1 vial de 5 ml (CN: 728802.2). PVP notificado: 894,02€. PVP IVA notificado: 929,78€. SARCLISA 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión – 1 vial de 25 ml (CN: 728803.9). PVP notificado: 4.246,47€. PVP IVA notificado: 4.416,33€. Financiado por SNS. En el caso de la indicación en combinación con carfilzomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo, tratados previamente con bortezomib y refractarios a lenalidomida. En el resto de pacientes no tratados previamente con bortezomib y no refractarios a lenalidomida se restringe el uso de la combinación a pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes de tratamiento previo. Medicamento sujeto a prescripción médica. Uso hospitalario.

Puede acceder a información detallada y actualizada sobre este medicamento:



[Ver ficha técnica Sarclisa](#)



sanofi