

CASO

1

Tratamiento con isatuximab-carfilzomib-dexametasona en segunda línea en paciente intolerante a lenalidomida

Juan Alfonso Soler Campos

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitari Parc Taulí. Sabadell (Barcelona).

Palabras clave

lenalidomida,
intolerancia,
isatuximab.

Resumen

El tratamiento de segunda línea en los pacientes con mieloma múltiple ha cambiado en los últimos años al disponer de diferentes esquemas que obtienen tiempos de supervivencia libre de progresión (SLP) solo alcanzables previamente en primeras líneas. La combinación isatuximab-carfilzomib-dexametasona (Isa-Kd) es, en este grupo de pacientes, la opción que proporciona la SLP más prolongada, con muy buena tolerancia¹.

Se presenta el caso de un paciente intolerante a lenalidomida que recibe como tratamiento de segunda línea **Isa-Kd**.

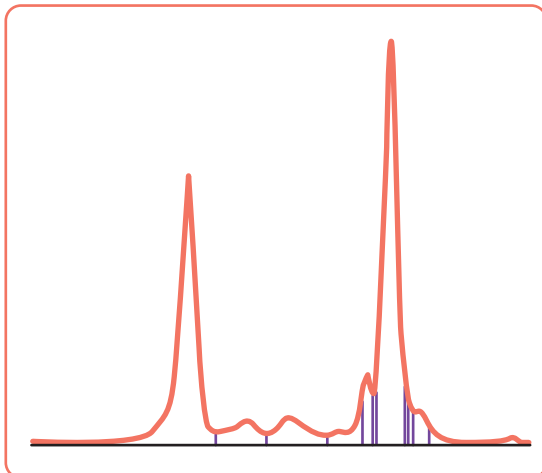
Caso clínico

Se trata de un hombre de 66 años. Exfumador con 30 paquetes/año acumulados. Sin alergias conocidas. Jubilado. Tiene un estado funcional no frágil.

Con antecedentes patológicos de hipertensión arterial en tratamiento con ramipril, diabetes *mellitus* tipo 2 en tratamiento con **metformina**, dislipemia en tratamiento con **simvastatina** y enfermedad pulmonar obstructiva crónica en tratamiento con inhaladores.

En octubre de 2018, acude a su médico de atención primaria por dolor lumbar y astenia. Se le realiza un estudio radiológico que muestra un aplastamiento vertebral en L3 y anemia. Se remite para estudio. En la analítica, destaca una hemoglobina (Hb) de 88 g/L, una creatinina de 1,1 mg/dL (eGFR: 61 mL/min/1,73 m²). Calcio normal. Proteínas totales de 110 g/L con un componente monoclonal IgA-kappa de 61 g/L y albúmina de 34 g/L (Figura 1). Beta-2-microglobulina de 3,7 mcg/mL. El aspirado medular muestra un 67% de células plasmáticas atípicas. La citogenética es normal, 46 XY, y la hibridación *in situ* fluorescente (FISH) muestra una amplificación 1q. La tomografía por emisión de positrones-tomografía axial computarizada (PET-TAC) pone de manifiesto múltiples lesiones en todo el esqueleto (Figura 2).

Figura 1. Perfil electroforético al diagnóstico.



El paciente es diagnosticado de mieloma múltiple IgA-kappa IIIA, ISS II, R-ISS II con citogenética de riesgo estándar.

En noviembre de 2018, inicia tratamiento con el esquema **bortezomib-talidomida-dexametasona (VTD)**, del que recibe seis ciclos con buena tolerancia (solo presentó neuropatía de grado 1), obteniendo una muy buena respuesta parcial (MBRP). En junio de 2019, se realiza un autotrasplante de progenitores hematopoyéticos con acondicionamiento con melfalán 200 mg/m². La evaluación de la respuesta tras el trasplante es de remisión completa estricta.

En octubre de 2019, inicia mantenimiento con **lenalidomida** 10 mg al día durante 21 de cada 28 días. El paciente se mantiene en respuesta completa estricta.

En noviembre de 2020, presenta *rash* de grado 3 (>30% de la superficie corporal), inicia tratamiento con antihistamínicos y, tras una biopsia

Figura 2. Tomografía por emisión de positrones-tomografía axial computarizada al diagnóstico.



cutánea, es compatible con toxicodermia (Figura 3). Se suspende la **lenalidomida**, al no haber recibido el paciente ningún nuevo fármaco, y mejora tras el tratamiento con **corticoides**. Tras la reintroducción de la **lenalidomida**, presenta una nueva reacción en forma de *rash* de grado 3, motivo por el que se suspende definitivamente. En ese momento, el paciente seguía en remisión completa estricta.

Figura 3. Rash cutáneo de grado 3 secundario al mantenimiento con lenalidomida.



En agosto de 2022, presenta progresión biológica con reaparición del componente monoclonal (SLP del primer tratamiento de 45 meses), que aumenta progresivamente (Figura 4), junto con una anemia (Figura 5). Se realiza una PET-TAC, que muestra múltiples lesiones captantes (Figura 6). El paciente se encontraba asintomático, con un ECOG de 1. La evaluación a la progresión mostró un mieloma múltiple IgA-kappa IIA ISS/R-ISS II, con un aspirado medular con el 44% de células plasmáticas atípicas y una citogenética por FISH con reaparición de la clona con amplificación 1q. La eGFR era de 55 mL/min/1,73 m².

En octubre de 2022, se inicia tratamiento de segunda línea con **Isa-Kd**. El paciente ha recibido

Figura 4. Aumento del componente monoclonal previo a la segunda línea.

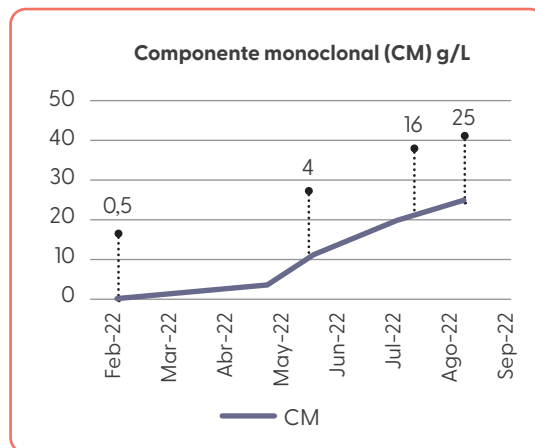
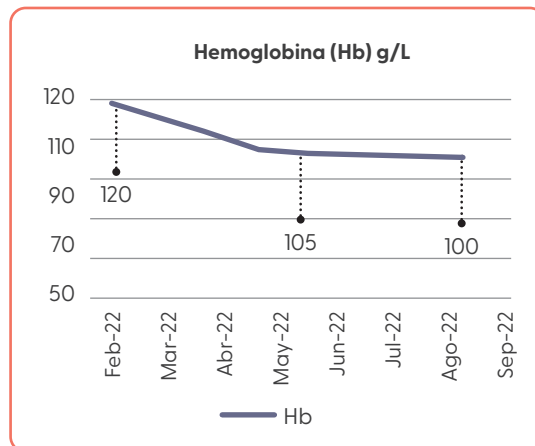


Figura 5. Cifras de hemoglobina en la progresión.



cuatro ciclos con excelente tolerancia y disminución progresiva del componente monoclonal (Figura 7).

Discusión

En España, la combinación **Isa-Kd** tiene la indicación “para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo”². Esto supone que los pacientes solo precisan haber recibido un único tratamiento previo, independientemente del estado de refractariedad a **lenalidomida y/o bortezomib**.

En el estudio en el que está basada esta indicación, IKEMA, más del 90% de los pacientes

Figura 6. Tomografía por emisión de positrones-tomografía axial computarizada en la progresión.

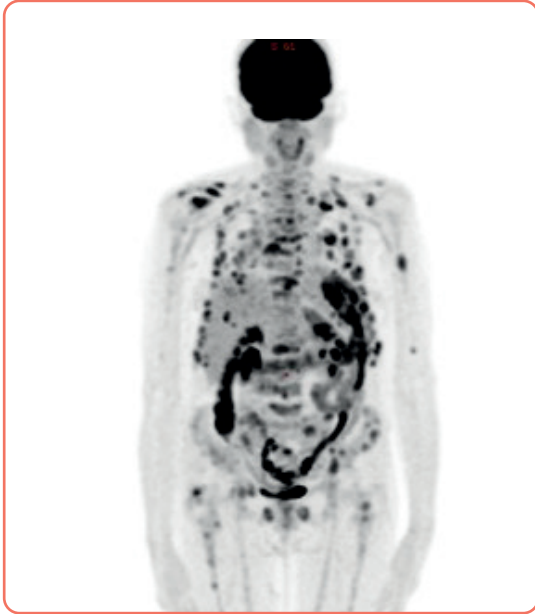
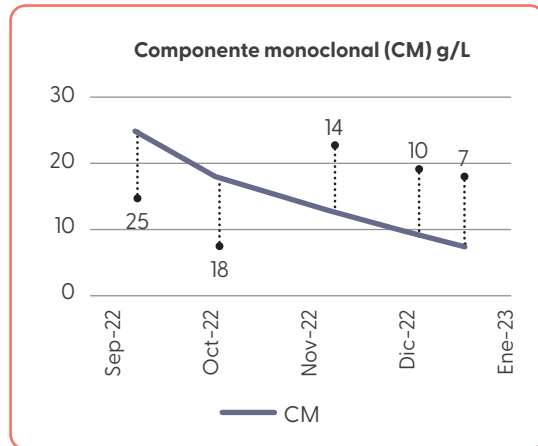


Figura 7. Evolución del componente monoclonal tras el inicio de isatuximab-carfilzomib-dexametasona.



habían recibido **bortezomib**, un 76% habían recibido un IMiD (32% **lenalidomida**)¹. En el caso presentado, el paciente había recibido una primera línea de inducción con **VTD**, trasplante de progenitores hematopoyéticos y mantenimiento con **lenalidomida**. No puede considerarse refractario a **lenalidomida**, sino intolerante. Así mismo, tampoco sería refractario a **bortezomib**.

Según las guías del *International Myeloma Working Group (IMWG)*³ y de la *European Hematology Association-European Society for Medical Oncology (EHA-ESMO)*⁴ de 2021, disponemos en esta situación de diferentes alternativas de tratamiento sin **lenalidomida** financiadas en nuestro país.

Daratumumab-bortezomib-dexametasona (DVd) sería una de ellas. El estudio CASTOR (**DVd** frente a **Vd**), con una mediana de dos líneas, en la rama de **DVd**, obtiene una mediana de PFS por intención de tratamiento (ITT) de 16,7 meses⁵. Otro posible esquema sería **carfilzomib**

-dexametasona (Kd), que, también con una mediana de dos líneas previas, en el estudio ENDEAVOUR (**Kd** frente a **Vd**), nos da una PFS por ITT de 18,7 meses⁶, similar a la rama control con **Kd** del estudio IKEMA (19,2 meses). En este mismo perfil de pacientes, la combinación **Isa-Kd** obtiene una PFS por ITT de 35,7 meses, con una tasa de discontinuación por efectos adversos del 12,4%, sin diferencias respecto a la rama control **Kd**¹. Por este motivo decidimos administrar **Isa-Kd** al paciente como tratamiento de segunda línea tras lenalidomida

Puntos clave

Ante un paciente que ha recibido lenalidomida en primera línea y, en este caso, intolerante a la misma, disponemos de diferentes esquemas de tratamiento disponibles en segunda línea: **DVd**, **Kd** e **Isa-Kd**.

Isa-Kd es la combinación que ofrece una PFS más larga en segunda línea, independientemente de la respuesta previa a **lenalidomida**⁷.

Bibliografía

1. 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.
2. Ficha técnica Sarclisa 20 mg/mL concentrado para solución para perfusión. [Internet]. En: cima.aemps.es. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201435001/FT_1201435001.html
3. Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, Davies F, Zamagni E, Bahlis N, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol*. 2021;22(3):e105-18.
4. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, Delforge M, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*. 2021;32(3):309-22.
5. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375(8):754-66.
6. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, Facon T, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*. 2016;17(1):27-38.
7. Capra M, et al. Isatuximab Plus Carfilzomib and Dexamethasone in Relapsed Multiple Myeloma: Ikema Subgroup Analysis By Number of Prior Lines of Treatment. ASH 2022 abstract 3176. Poster 3176.