

Tratamiento del Mieloma Múltiple en Recaída

Enrique M. Ocio

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación de Valdecilla (IDIVAL). Universidad de Cantabria. Santander.

El panorama de los pacientes con MM en recaída ha cambiado radicalmente en los últimos años con la aprobación de numerosos fármacos y combinaciones que nos ofrecen muchas más opciones para tratar a estos pacientes. Esta diversidad de opciones conlleva que la decisión entre unos u otros sea más complicada y haya que tener en cuenta muchos factores como son el tipo de recaída, la eficacia y toxicidad de tratamientos previos, la presencia de alteraciones de alto riesgo, o las preferencias del paciente o facilidad de administración.(1) A continuación, se propone un pequeño algoritmo con una serie de preguntas que pueden ayudarnos a decidir el tratamiento de estos pacientes en la primera recaída.

1. ¿Requiere tratamiento este paciente en recaída?

Una recaída sintomática no nos ofrece ninguna duda en este aspecto, pero el problema se presenta cuando el paciente tiene una recaída bioquímica. Las guías hasta el momento aconsejaban no tratar a estos pacientes, salvo en el caso de un aumento progresivo del componente monoclonal (lo que se llamó “significant paraprotein relapse” o recaída paraproteinémica significativa). Actualmente, dado que tenemos muchas más opciones que en épocas anteriores y, siguiendo el concepto que usamos para el tratamiento de los pacientes con smoldering de alto riesgo, la tendencia es a tratar cuanto antes a estos pacientes en recaída, pero hay un pequeño porcentaje de pacientes en recaída bioquímica (en torno a un 25%) que pueden mantenerse estables durante meses o años y son los que tienen criterios de buen pronóstico al diagnóstico (ISS-1 o 2, tipo IgG, no enfermedad extramedular y no características de agresividad).(2)

2. ¿Es candidato a un segundo trasplante autólogo?

Hay que pensar en esta opción si el paciente respondió al primer TASPE y si la duración de la respuesta tras el mismo fue superior a 2 años si no había recibido mantenimiento, o de 3 años si sí lo ha recibido. Además, hay que tener en cuenta la tolerancia al primer

TASPE, las preferencias del paciente y las comorbilidades actuales. Por supuesto, debe tener células progenitoras recogidas, aunque, también podría intentarse recoger en este momento. En este caso se debería administrar una inducción óptima basada en un triplete que incluya un PI y un IMiD o incluso un AcMo.

3. ¿Es candidato a recibir una estrategia basada en lenalidomida y dexametasona?

El tratamiento estándar de la mayoría de nuestros pacientes en primeras recaídas se había basado tradicionalmente en lenalidomida y dexametasona. Sin embargo, diferentes estudios han demostrado que la adición de un tercer fármaco mejora su eficacia y, varias de estas nuevas tripletas se han aprobado y convertido en los nuevos estándares.

- **Carfilzomib + Lenalidomida + Dexametasona (KRd).** El estudio Aspire,(3) demostró la ventaja de la adición de Carfilzomib en términos de tasa global de respuestas (87% vs 67%), \geq CR (14% vs 4%) y SLP (26.3 vs 17.6 meses. HR 0.69 (0.57–0.83) P <0.0001). Esta ventaja también se observó en pacientes con citogenética de alto riesgo, aunque la triple combinación no fue capaz de vencer completamente el mal pronóstico de estas alteraciones. Además, esta combinación también ha demostrado ventaja en supervivencia global (48.3 vs 40.4 meses (HR 0.79 (0.67–0.95) P=0.0045). En cuanto a la toxicidad es importante tener en cuenta una mayor incidencia de efectos adversos cardiovasculares, para seleccionar adecuadamente a los pacientes candidatos.
- **Daratumumab con lenalidomida y dexametasona (DRd)** evaluada en el estudio Pollux(4) es posiblemente la combinación más potentes de estas incluyendo lenalidomida y dexametasona, con una tasa de remisiones completas de un 57% en la última actualización y una SLP de 44.5 meses vs 17.5 meses en el control (HR, 0.44 (0.35-0.55) P<0.0001). Esta combinación está posicionada en España para el tratamiento de pacientes a partir de una 2ª recaída.
- **Ixazomib + lenalidomida y dexametasona (IRd)** basada en los datos del ensayo Tourmaline-1,(5), tiene la ventaja de representar una combinación completamente oral. La SLP fue de 20.6 meses frente a 14.7 con Lenalidomida y dexametasona solas

(HR (95% CI): 0.742 (0.587, 0.939). Log-rank test $p=0.012$). De nuevo la tolerancia fue excelente con únicamente un ligero aumento de efectos adversos de bajos grados. En España aún no tiene precio de reembolso, pero es previsible que lo tenga en pocos meses.

- **Elotuzumab con lenalidomida y dexametasona (EloRd)** se evaluó en el ensayo randomizado Eloquent-2(6) y demostró superioridad frente a lenalidomida y dexametasona, mediante una supuesta potenciación del efecto inmune con una ventaja de la SLP de 4.5 meses (HR 0.71 (95% CI: 0.59–0.86); $p=0.0004$). Esta combinación también está ya aprobada, aunque sin precio de reembolso en España.

4. ¿Y si el paciente no es candidato a recibir una estrategia basada en lenalidomida y dexametasona?

Aquellos pacientes que han recibido Lenalidomida en la primera línea (VRD en candidatos a trasplante o Lena-Dexa en no candidatos) o un tratamiento de mantenimiento y que progresen bajo lenalidomida, no serían candidatos a una combinación basada en este fármaco en las primeras recaídas. Así tenemos las siguientes posibilidades:

- **Daratumumab con bortezomib y dexametasona (DVd)** se ha evaluado en pacientes con 1-3 líneas de tratamiento previas en el ensayo Castor,(7) mejorando de forma clara los resultados de bortezomib y dexametasona (SLP 16.7 vs 7.1 HR: 0.31 (95% CI, 0.25-0.40; $P < 0.0001$) con una tolerancia excelente y siendo en la primera recaída donde aporta una mayor ventaja a los pacientes. Esta combinación ya está aprobada y reembolsada en nuestro país.
- **Carfilzomib en combinación con dexametasona (Kd)**, demostró duplicar la SLP frente a bortezomib y dexametasona (18.7 vs 9.4 meses. HR 0.53 (0.44–0.65) $P < 0.0001$) en el estudio Endeavor,(8) con una menor incidencia de neuropatía periférica pero mayor incidencia de efectos adversos cardiovasculares como ya se ha mencionado previamente. Además, esta combinación también ha demostrado ventaja en la SG (47.6 vs 40 meses. HR 0.791 (0.648–0.964) $P=0.0100$). Sin embargo, este duplete no parece el más adecuado para el tratamiento de pacientes con

citogenética de alto riesgo. La administración semanal de Carfilzomib junto con una potencial asociación con otro fármaco como la ciclofosfamida podría mejorar tanto la conveniencia de administración como la eficacia de esta combinación.

- **Panobinostat + bortezomib y dexametasona** en el ensayo clínico Panorama-1(9) demostró una ventaja de casi 4 meses frente a bortezomib y dexametasona en la SLP, que aumentó a casi 8 meses 0.47 (0.31-0.72) en la población de pacientes para la que se aprobó (2 o más líneas de tratamiento previas y expuestos a bortezomib e IMiDs). En este caso, la toxicidad fue un problema, ya que un tercio de los pacientes en el brazo experimental suspendieron el tratamiento debido a efectos adversos (trombopenia, astenia y diarrea fundamentalmente). Esta combinación tampoco está reembolsada en nuestro país.
- **Pomalidomida + bortezomib y dexametasona.** El estudio OptimisMM, es el primero en evaluar el tratamiento en primeras recaídas de pacientes expuestos (y muchos de ellos refractarios) a Lenalidomida. En esta población, el tratamiento con PVD demostró una ventaja en la SLP de 11.2 vs 7.1 meses (HR 0.61 (0.49-0.77) $P < .0001$), lo que le convierte en una alternativa de tratamiento para estos pacientes. Esta combinación aún no está aprobada en Europa.

5. ¿Que opciones tenemos si el paciente es doble refractario precozmente a inhibidores del proteasoma e IMiDs?

Estos pacientes tienen muy mal pronóstico, y, fundamentalmente si son jóvenes y más si tienen datos biológicos de alto riesgo, deberían, recibir un tratamiento muy optimizado, incluyendo posiblemente pomalidomida y dexametasona en combinación bien con daratumumab (DaraPd) o con carfilzomib (KPd), aunque no existen datos procedentes de estudios randomizados y son combinaciones no aprobadas. Otra posibilidad sería quimioterapia a altas dosis (tipo DCEP), pero, posiblemente como puente a un trasplante alogénico.

6. Tratamiento en recaídas sucesivas

Para las recaídas posteriores, se puede plantear el retratamiento con aquellos esquemas o fármacos que hayan demostrado mayor eficacia previa, pero también existen nuevas opciones. Así, **Pomalidomida y Dexametasona** demostró ser superior a dexametasona

sola en el estudio MM003, (10) con una tasa de respuestas de un 30% aproximadamente, una SLP de 4 meses y una supervivencia global en torno a un año. Este tratamiento ya está aprobado para pacientes que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento. Esta combinación parece un nuevo estándar para combinación de nuevos tratamientos y de hecho, la adición de un tercer fármaco como ciclofosfamida o bortezomib parece mejorar de forma clara sus resultados. Aunque ya se han presentado estudios con **daratumumab** en líneas previas aún no aprobados, este anticuerpo monoclonal sí está aprobado en monoterapia para el tratamiento de pacientes en recidiva o refractarios, cuya terapia anterior incluyese un inhibidor de proteasoma y un agente inmunomodulador que hayan demostrado una progresión de la enfermedad en la última terapia. Esta aprobación se basa en los resultados de dos estudios no randomizados (Sirius y GEN501)(11, 12) que demostraron en pacientes muy refractarios tratados con este fármaco un 31% de respuestas con una supervivencia global de 19.9 meses incluso en pacientes con escasa respuesta al mismo.

Con estos tratamientos aprobados, la cuestión es cómo elegir el más apropiado para un determinado pacientes. La decisión se debe basar en diferentes factores como son la eficacia y toxicidad de los tratamientos previos, la conveniencia de administración (tratamientos orales), la edad, las alteraciones citogenéticas, ya que algunas de estas combinaciones (KRd, EloRd, IRd, DRd, DVd) parecen ser útiles o incluso vencer en algunos casos el mal pronóstico de estos enfermos, y, por último, un factor que hay que tener cada vez más en cuenta es el coste de estos tratamientos.

En resumen, las perspectivas para estos pacientes son esperanzadoras. Además aparecen muchos nuevos tratamientos con nuevos mecanismos de actuación(13) entre los que destacan, inhibidores de la exportina, de Bcl-2, de RAS/RAF/MEK, los nuevos CelMods, y, por supuesto, las nuevas estrategias inmunoterápicas actualmente en auge (CAR-T, BiTes, Ac biespecíficos, ...), que, posiblemente estarán disponibles en el futuro próximo para el tratamiento de estos pacientes con MM en recaída.

1. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2017;28(suppl_4):iv52-iv61.
2. Fernandez de Larrea C, Jimenez R, Rosinol L, Gine E, Tovar N, Cibeira MT, et al. Pattern of relapse and progression after autologous SCT as upfront treatment for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(2):223-7.
3. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Spicka I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372(2):142-52.
4. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375(14):1319-31.
5. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1621-34.
6. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373(7):621-31.
7. 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.
8. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua DE, Pour L, Hajek R, 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. *ASCO Meeting Abstracts*. 2015;33(15_suppl):8509.
9. San Miguel JF, Hungria VTM, Yoon S-S, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma who received prior bortezomib and IMiDs: A predefined subgroup analysis of PANORAMA 1. *ASCO Meeting Abstracts*. 2015;33(15_suppl):8526.
10. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(11):1055-66.
11. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373(13):1207-19.
12. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1551-60.

13. Ocio EM, Richardson PG, Rajkumar SV, Palumbo A, Mateos MV, Orłowski R, et al. New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the International Myeloma Working Group (IMWG). *Leukemia*. 2014;28(3):525-42.