

Uso de daratumumab, carfilzomib y pomalidomida en pacientes con mieloma múltiple recaído: Un tratamiento actual de alta eficacia

¹Hematología. Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Francisco Samaniego E.^{1*}, Guillermo Conte L¹.

Use of Daratumumab, Carfilzomib and Pomalidomide in Patients with Relapsed Multiple Myeloma: A Current High-Efficacy Treatment

RESUMEN

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia derivada de células plasmáticas. Avances en el tratamiento han mejorado la supervivencia de pacientes con MM, sin embargo, aún es incurable y la mayoría recaerán. Tratamientos de rescate basados en daratumumab, carfilzomib y pomalidomida han mostrado buenos resultados a nivel internacional, pero no se dispone de datos sobre su efectividad y seguridad en Chile.

Objetivo: Evaluar los resultados de estos tratamientos en pacientes con MM recaído o refractario (MMRR) tratados en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile. **Materiales y Métodos:** Estudio retrospectivo descriptivo. Incluyó pacientes mayores de 18 años con MMRR tratados con esquemas basados en daratumumab, carfilzomib y/o pomalidomida. Los datos se obtuvieron de fichas clínicas electrónicas. Se analizaron las tasas de respuesta, supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG) y efectos adversos. **Resultados:** Se incluyó 15 pacientes con MMRR, con edad promedio de 67 años y un promedio de 3 líneas previas de tratamiento. El 86,6% de los pacientes era refractario a lenalidomida y el 46,6% a lenalidomida y bortezomib. Las tasas de respuesta fueron: 6,6% enfermedad estable, 26,6% respuesta parcial, 53,3% muy buena respuesta parcial, y 13,3% respuesta completa. La SLP media fue de 20 meses y la SG no alcanzada. Cuatro pacientes (26,6%) fallecieron, tres por progresión del mieloma y uno por infección. Los eventos adversos más frecuentes fueron infecciones y reacciones infusionales. Los tratamientos fueron bien tolerados. **Conclusiones:** El tratamiento de rescate con daratumumab, carfilzomib

*Correspondencia: Francisco Samaniego Errázuriz / fsamaniego@hcuch.cl
Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Financiamiento: El trabajo no recibió financiamiento.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: 16 de diciembre de 2024.
Aceptado: 06 de marzo de 2025.

y/o pomalidomida demostró ser efectivo y seguro en pacientes con MMRR multitratados. La SLP y SG son favorables en comparación con estudios internacionales, aunque las respuestas fueron menos profundas. Los resultados obtenidos son relevantes para fomentar la incorporación de estos medicamentos en el programa de garantías explícitas de salud, donde las opciones para MMRR son muy limitadas.

Palabras clave: Carfilzomib; Daratumumab; Mieloma Múltiple; Pomalidomida; Recurrencia.

ABSTRACT

Multiple myeloma (MM) is a malignancy derived from plasma cells. Advances in treatment have improved survival in MM patients; however, it remains incurable, and most patients will relapse. Rescue treatments based on daratumumab, carfilzomib, and pomalidomide have shown good results internationally, but there is a lack of data on their effectiveness and safety in Chile. **Aim:** To evaluate the outcomes of these treatments in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) treated at the Clinical Hospital of the University of Chile. **Materials and Methods:** A retrospective descriptive study was conducted, including patients over 18 years of age with RRMM treated with regimens based on daratumumab, carfilzomib and/or pomalidomide. Data were obtained from electronic medical records. The response rates, progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and adverse events were analyzed. **Results:** A total of 15 patients with RRMM were included, with a mean age of 67 years and an average of 3 prior treatment lines. Of the patients, 86.6% were refractory to lenalidomide, and 46.6% were refractory to both lenalidomide and bortezomib. The response rates were as follows: 6.6% stable disease, 26.6% partial response, 53.3% very good partial response, and 13.3% complete response. The median PFS was 20 months, and the OS was not reached. Four patients (26.6%) died—three from progression of the myeloma and one from infection. The most common adverse events were infections and infusion reactions. Treatments were well tolerated. **Conclusions:** Rescue treatment with daratumumab, carfilzomib, and/or pomalidomide was shown to be effective and safe in heavily pretreated patients with RRMM. PFS and OS were favorable compared to international studies, although the responses were less deep. These results are relevant for advocating the inclusion of these medications in the national health guarantees program, where treatment options for RRMM are very limited.

Keywords: Carfilzomib; Daratumumab; Multiple Myeloma; Pomalidomide; Recurrence.

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia caracterizada por una proliferación clonal de células plasmáticas en médula ósea que secreta una proteína monoclonal y produce manifestaciones como hipercalcemia, lesiones óseas líticas, anemia y falla renal¹. En Chile, tiene una incidencia estimada de 3 casos por 100.000 habitantes y según datos del Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, en el año 2018 representó el 1,5% del total de cánceres diagnosticados y el 2,2% del total de muertes por cáncer².

En las últimas dos décadas el pronóstico de pacientes con MM de nuevo diagnóstico (MMND) ha mejorado gracias al uso de esquemas basados en bortezomib y lenalidomida logrando supervivencia global (SG) de más de 10 años en pacientes candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH), sin embargo, el MM continúa siendo una enfermedad incurable y la mayoría de los pacientes tendrán progresión de la enfermedad y se harán refractarios a tratamientos de primera línea. El pronóstico de pacientes con MM recaído o refractario (MMRR) es variable, pero especialmente pobre en casos refractarios a bortezomib y lenalidomida y/o recaídos precoces posteriores a TAPH³. La refractariedad a bortezomib y lenalidomida es una situación habitual en Chile, especialmente con la incorporación de lenalidomida en la primera línea de tratamiento. En este escenario, los mejores resultados se obtienen con tripletes basados en daratumumab, carfilzomib o pomalidomida, como daratumumab-carfilzomib-dexametasona (DKd) y daratumumab-pomalidomida-dexametasona (DPd), aprobadas en MMRR en base a estudios que demuestran una supervivencia libre de progresión (SLP) de alrededor de un año y SG de alrededor de 2 años^{4,5}. En pacientes de edad avanzada o frágiles el uso de dupletes a dosis ajustadas es una opción adecuada⁶. A nivel internacional, no existen estudios randomizados que comparen directamente estos esquemas, por lo que estudios de la vida real pueden aportar información respecto a su efectividad y seguridad, incluso en pacientes no elegibles para estudios clínicos por edad avanzada o comorbilidad. A nivel nacional, si bien estos fármacos son usados en el sistema

privado, y en menor medida, en el público, no existen reportes de su efectividad y seguridad en nuestra población. Estos datos son relevantes, y pueden contribuir a generar políticas públicas para incorporar estos tratamientos al programa de garantías explícitas de salud, en el cual las opciones para MMRR son muy limitadas⁷.

Este estudio tiene como objetivo evaluar los resultados de regímenes de tratamiento de rescate basados en daratumumab, carfilzomib y/o pomalidomida en pacientes con MMRR tratados en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH).

Materiales y métodos

Estudio unicéntrico retrospectivo observacional que incluyó pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de mieloma múltiple basado en los criterios del international myeloma working group (IMWG) que hayan recibido una o más líneas de tratamiento previas y que recibieron tratamiento de rescate en el HCUCH con esquemas basados en daratumumab, carfilzomib y/o pomalidomida. Los datos se obtuvieron a partir de revisión de fichas clínicas electrónicas. Se recopiló información demográfica, clínicas, de laboratorio, imágenes, tratamiento usado, reacciones adversas y respuesta a este. Los datos de fecha y causa de muerte se obtuvieron a partir de ficha clínica o revisión de certificados de defunción. Los datos fueron tabulados en Excel para su análisis estadístico. Los principales desenlaces analizados fueron: tasas de respuesta, SLP, SG y efectos adversos al tratamiento. SLP fue definida como el tiempo desde el inicio del tratamiento de rescate hasta la muerte o progresión de la enfermedad. SG fue definida como el tiempo desde el inicio del tratamiento de rescate hasta la muerte por cualquier causa. Las respuestas fueron evaluadas mensualmente utilizando los criterios IMWG y las toxicidades fueron determinadas utilizando la clasificación de criterios terminológicos comunes para eventos adversos v3.0 (CTCAE).

En cada caso, la elección del tratamiento de rescate se basó en la edad, comorbilidad, tratamientos previos, respuesta, toxicidades, disponibilidad de fármacos y preferencias del paciente.

Las dosis de referencia y vía de administración de los fármacos usados fueron: daratumumab 16 mg/kg vía intravenosa (iv) semanal en ciclos 1 y 2, cada 2 semanas en ciclos 3-6 y cada 4 semanas en ciclos subsecuentes. Pomalidomida 4 mg al día vía oral (vo) en días 1 a 21 de cada ciclo. Carfilzomib en dosis máxima de 70 mg/m² iv una vez a la semana en días 1, 8 y 15, iniciando con 20 mg/m² el día 1 del ciclo 1 y aumentando paulatinamente la dosis según tolerancia. Las dosis fueron ajustadas basándose en las comorbilidades y toxicidades según el prospecto del medicamento y las recomendaciones internacionales.

Se utilizaron medidas de resumen de tendencia central (mediana) para variables de tipo cuantitativa, porcentajes para expresar las tasas de respuesta y reacciones adversas, y el método de Kaplan-Meier para estimar y graficar los desenlaces dependientes de tiempo (SG y SLP) de los pacientes incluidos.

Resultados

Se obtuvo información de 15 pacientes con MMRR tratados en el HCUCH con esquemas basados en daratumumab, carfilzomib y/o pomalidomida entre enero del 2018 y julio del 2024. La edad media al inicio de estos tratamientos fue de 67 años. La media de líneas previas de tratamientos recibidos fue de 3 y un 46.6% de los pacientes recibieron cuatro o más líneas. El 86.6% de los pacientes era refractario a lenalidomida y el 46.6% refractario a lenalidomida y bortezomib. Las características demográficas, clínicas y tratamientos previos recibidos se describen en la tabla 1.

Los tratamientos basados en daratumumab, carfilzomib y/o pomalidomida usados fueron: daratumumab-dexametasona (n= 3), daratumumab-bortezomib-dexametasona (n= 2), daratumumab-ciclofosfamida-dexametasona (n= 1), carfilzomib-dexametasona (n= 1), pomalidomida-bortezomib-dexametasona (n= 1), daratumumab-carfilzomib-dexametasona (n= 2), daratumumab-pomalidomida-dexametasona (n= 5). El número promedio de ciclos administrados fue de 17.

Las tasas de respuesta fueron: enfermedad estable (EE): 6.6%, respuesta parcial (RP): 26.6%, muy buena respuesta parcial (MBRP): 53.3% y res-

puesta completa (RC): 13.3%. El tiempo promedio de seguimiento fue de 21 meses, con un rango de 5 a 44 meses. La SLP fue de 20 meses y la SG no fue alcanzada en este plazo de seguimiento (Figura 1). Cuatro pacientes fallecieron (26.6%), 3 producto del mieloma y 1 por infección.

Los eventos adversos más frecuentes asociados al tratamiento se muestran en la tabla 2. La mayoría de los pacientes presentaron algún evento adverso (93.3%), siendo grado severo en un 33.3%. No hubo eventos adversos cardiovasculares graves asociados a carfilzomib. Una paciente presentó hipertensión arterial, la cual se logró controlar con adecuación del tratamiento antihipertensivo. Solo un paciente presentó reacción infusional grave asociado a daratumumab, la cual fue en la primera infusión y no impidió continuar con el tratamiento en las siguientes dosis con adecuada premedicación y menor velocidad de infusión. De los 3 pacientes que desarrollaron eventos adversos infecciosos graves, 2 estaban recibiendo daratumumab-pomalidomida-dexametasona y uno daratumumab-carfilzomib-dexametasona.

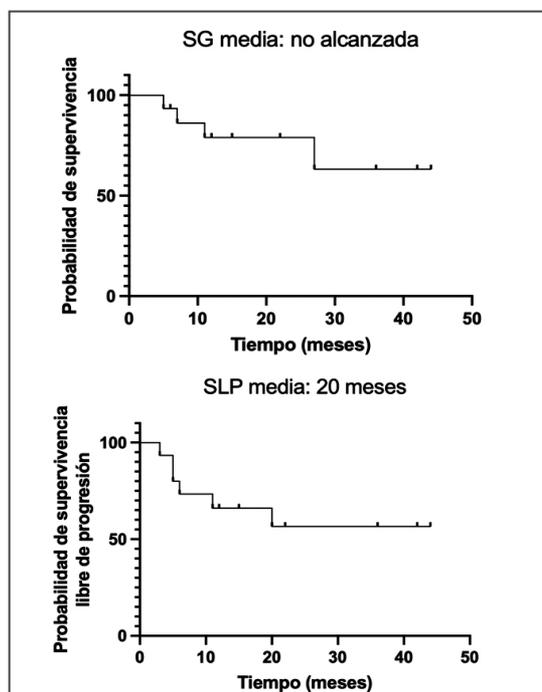


Figura 1: SG y SLP en 15 pacientes con MM recaído tratados en Hospital Clínico Universidad de Chile.

Tabla 1. características de 15 pacientes con mieloma recaído/refractario.

Característica	N= 15
Edad media (rango), años	67 (45-82)
Sexo femenino (%)	53
Comorbilidades (%):	
Hipertensión arterial	53
Diabetes	13
Obesidad	13
Cardiopatía	40
Amiloidosis cardiaca	13
Nefropatía	26
Neumopatía	13
Obesidad mórbida (IMC > 30)	13
Manifestaciones clínicas a la recaída (%):	
Anemia	40
Insuficiencia renal	20
Hemodiálisis	6
Enfermedad ósea	60
Etapa clínica según ISS (%):	
I	21
II-III	79
Tipo de mieloma (%):	
IgG	53
gA	33
Cadenas ligeras	13
Tipo de cadena ligera (%):	
Kappa	67
Lambda	33
Tratamientos previos	
Número de líneas previas, promedio (rango)	3 (1-7)
Exposición a bortezomib	93.3
Refractario a bortezomib	46.6
Expuesto a lenalidomida	93.3
Refractario a lenalidomida	86.6
Refractario a bortezomib y lenalidomida	46.6
Trasplante autólogo	40.0

Tabla 2. efectos adversos al tratamiento más frecuentes.

Evento adverso (%)	Cualquier grado	Grado 3-4
Cualquier evento adverso	93.3	33.3
Infección	80.0	20.0
Neumonía	13.3	13.3
Reacción infusional por daratumumab	26.6	6.6
Hipertensión arterial	13.3	0
Diarrea	26.6	0
Anemia	33.3	0
Trombocitopenia	33.3	0
Neutropenia	26.6	13.3

Discusión

Este es el primer reporte de una experiencia local con tratamientos de rescate basados en daratumumab, carfilzomib y pomalidomida. El tratamiento de rescate basado en estas drogas fue efectivo y seguro, similar a lo reportado en estudios internacionales y ensayos clínicos, pese a ser una población multitratada, con un promedio de 3 líneas previas de tratamiento, la mayoría refractarios a lenalidomida (86.6%), 46.6% dobles refractarios (a lenalidomida y bortezomib) y 40% recaídos postrasplante. La SLP y SG media en los estudios CANDOR (daratumumab-carfilzomib-dexametasona) y APOLLO (daratumumab-pomalidomida-dexametasona) fue de 28 y 50 meses y de 12 y 34 meses respectivamente^{4,5}. En nuestra serie de casos la SLP y SG media fue de 20 meses y no alcanzada respectivamente, resultados muy favorables pese a que las respuestas obtenidas fueron menos profundas que la reportada en los estudios de referencia (RC y MBRP de 13.3 y 53.3% en nuestro estudio versus 25 y 51% en el estudio APOLLO y 29 y 69% en estudio CANDOR). Es posible que las respuestas menos profundas observadas en nuestra serie se debieron al uso de dosis ajustadas de drogas como carfilzomib, dexametasona y pomalidomida, y al uso de dupletes en pacientes considerados

frágiles, sin embargo, esto permitió mantener el tratamiento de forma indefinida, sin suspensión por toxicidad, contribuyendo al control de la enfermedad y a la prolongada SLP observada. A modo de ejemplo, es interesante mencionar dos casos de pacientes de edad avanzada (74 y 82 años) y con comorbilidades que pese a tener mieloma de alto riesgo genético (ambos con amplificación de 1q) lograron respuestas prolongadas (36 y 44 meses) con dupletes (daratumumab-dexametasona y carfilzomib-dexametasona). Carfilzomib ha demostrado buenos resultados en MMRR en combinación con dexametasona y debe considerarse especialmente en pacientes multitratados⁸. Por el contrario, la combinación de daratumumab con dexametasona o daratumumab en monoterapia demostró peores resultados en pacientes multitratados en análisis de los estudios GEN501 y SIRIUS, sin embargo, en aquellos pacientes respondedores, las SLP pueden ser prolongadas⁹ y debe considerarse este régimen especialmente en pacientes de edad avanzada, frágiles y refractarios a otros agentes disponibles en nuestro medio. Nuestro paciente era refractario a bortezomib, lenalidomida y pomalidomida y no candidato a carfilzomib por severa cardiopatía.

Otros esquemas con efectividad demostrada en MMRR usados en nuestra serie fueron daratumumab-bortezomib-dexametasona y pomalidomida-bortezomib-dexametasona, logrando SLP de 14 y 11 meses respectivamente, similares a lo reportado en la literatura con estos tratamientos^{10,11}. Un régimen menos explorado es daratumumab-ciclofosfamida-dexametasona. Ciclofosfamida es una droga citotóxica de bajo costo, cuyo uso en dosis bajas tiene propiedades inmunomoduladoras y podría potenciar el efecto de otros agentes siendo efectiva en pacientes multitratados^{12,13}. En un estudio fase 2, daratumumab-ciclofosfamida-dexametasona fue efectivo en pacientes con MMRR comparado con daratumumab en monoterapia¹⁴. En base a la literatura descrita, se usó esta combinación en un paciente con MMRR con neuropatía grado 3 por bortezomib y refractario a lenalidomida y pomalidomida, quien no era candidato a carfilzomib por cardiopatía coronaria, logrando una respuesta duradera (22 meses hasta la fecha).

Respecto a las toxicidades observadas, la frecuencia de infecciones y neumonía grado 3-4 fue similar a lo reportado en los estudios CANDOR y APOLLO (18.5 y 24% respectivamente), sin embargo, observamos baja frecuencia de reacciones infusionales asociadas a daratumumab, efectos adversos cardiovasculares y neutropenia grado 3-4, posiblemente debido al uso de premedicación previo a daratumumab (dexametasona, clorfenamina y paracetamol) y al ajuste de dosis de carfilzomib y pomalidomida usado en nuestros pacientes. Tres pacientes desarrollaron infecciones graves, 2 estaban recibiendo daratumumab-pomalidomida-dexametasona y uno daratumumab-carfilzomib-dexametasona. En dos de estos pacientes las infecciones fueron por neumococo invasor y COVID-19, agentes no prevenibles con los antimicrobianos profilácticos usados de rutina en nuestro centro (aciclovir y trimetoprim-sulfametoxazol) enfatizando la importancia de medidas adicionales como la vacunación y, en ciertos casos, la reposición de inmunoglobulina intravenosa mensual¹⁵. No

observamos episodios de tromboembolismo venoso durante la fase de tratamiento analizada, siendo práctica habitual en nuestro centro la trombopprofilaxis con ácido acetil salicílico 100 mg/día o apixaban 2.5 mg cada 12 hrs. según el riesgo del paciente, si bien las recomendaciones son variables¹⁶.

En conclusión, el tratamiento de rescate con daratumumab, carfilzomib y/o pomalidomida fue efectivo y seguro en una población de pacientes multitratados, refractarios a lenalidomida y bortezomib, ofreciendo SLP prolongadas. Si bien lo ideal es usar tripletes como daratumumab-carfilzomib-dexametasona o daratumumab-pomalidomida-dexametasona, en pacientes frágiles o no candidatos a alguna de estas drogas, pueden probarse dupletes con resultados favorables.

Si bien el número de pacientes analizados fue pequeño, el reporte de buenos resultados con estas drogas es relevante y debe fomentar su incorporación al programa de garantías explícitas en salud en el cual las opciones terapéuticas para pacientes con MMRR son muy limitadas.

Referencias

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1860-1873.
2. Peña C, Rojas C, Rojas H, Soto P, Cardemil D, Aranda S, et al. Mieloma múltiple en Chile: Pasado, presente y futuro del programa nacional de drogas antineoplásicas (PANDA). Revisión de 1.103 pacientes. *Rev Med Chile*. 2018; 146(7): 869-875.
3. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2024; 99(9): 1802-1824.
4. Usmani SZ, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, et al. Final analysis of carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab vs carfilzomib and dexamethasone in the CANDOR study. *Blood Adv*. 2023; 7(14): 3739-3748.
5. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, Katodritou E, et al. Subcutaneous daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (APOLLO): extended follow up of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2023; 10(10): e813-e824.
6. Kaweme NM, Changwe GJ, Zhou F. Approaches and Challenges in the Management of Multiple Myeloma in the Very Old: Future Treatment Prospects. *Front Med*

- (Lausanne). 2021; 8: 612696.
7. *Protocolo clínico mieloma múltiple y otras gammapatías monoclonales*. Subsecretaría de Salud Pública División de Prevención y Control de Enfermedades Departamento de Manejo Integral del Cáncer y Otros Tumores, Programa de cáncer del adulto 2019. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. 2019.
 8. 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.
 9. Usmani SZ, Nahi H, Plesner T, Weiss BM, Bahlis NJ, Belch A, et al. Daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma: Final results from the phase 2 GEN501 and SIRIUS trials. *Lancet Haematol*. 2020; 7(6): e447-e455.
 10. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, Avet-Loiseau H, Mark TM, Spicka I, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: Updated analysis of CASTOR. *Haematologica*. 2018; 103(12): 2079-2087.
 11. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISM): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20(6): 781-794.
 12. van de Donk NWCJ. Sequencing multiple myeloma therapies with and after antibody therapies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020; 2020(1): 248-258.
 13. van Oekelen O, Parekh S, Cho HJ, Vishnuvardhan N, Madduri D, Richter J, et al. A phase II study of pomalidomide, daily oral cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2020; 61(9): 2208-2215.
 14. Sebag M, Bahlis N, Venner CP, McCurdy A, Kouroukis T, Shustik J, et al. A Randomized Phase II, Open Label, Study of Daratumumab, Weekly Low-Dose Oral Dexamethasone and Cyclophosphamide with or without Pomalidomide in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Blood*. 2019; 134 (Supplement_1): 3121.
 15. Ludwig H, Delforge M, Facon T, Einsele H, Gay F, Moreau P, et al. Prevention and management of adverse events of novel agents in multiple myeloma: A consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia*. 2018; 32(7): 1542-1560.
 16. Fotiou D, Gavriatopoulou M, Terpos E. Multiple Myeloma and Thrombosis: Prophylaxis and Risk Prediction Tools. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(1): 191.