



Ensayo clínico fase 2 aleatorizado, abierto y multicéntrico de carfilzomib 70 mg/m² semanal y dexametasona con o sin ciclofosfamida en pacientes con mieloma múltiple refractario y/o en recaída (GEM-KyCyDex)

Borja Puertas¹, Verónica González-Calle¹, Anna Sureda², M^a José Moreno³, Albert Oriol⁴, M^a Esther González⁵, Laura Rosiñol⁶, Jordi López⁷, Fernando Escalante⁸, Joaquín Martínez-Lopez⁹, Estrella Carrillo¹⁰, Esther Clavero¹¹, Rafael Ríos-Tamayo¹², Beatriz Rey-Bua¹, Ana Pilar González-Rodríguez¹³, Victoria Dourdil¹⁴, Felipe de Arriba¹⁵, Sonia González¹⁶, Jaime Pérez-de-Oteyza¹⁷, Miguel T. Hernández¹⁸, Aránzazu García-Mateo¹⁹, Joan Bargay²⁰, Joan Bladé⁶, Juan J. Lahuerta⁹, Jesús F. San Miguel²¹, Enrique M. Ocio²², María-Victoria Mateos¹.

En representación de GEM/PETHEMA



Randomized phase II study of weekly carfilzomib 70 mg/m² and dexamethasone with or without cyclophosphamide in relapsed and/or refractory multiple myeloma patients

Borja Puertas,^{1*} Verónica González-Calle,^{1*} Anna Sureda,² María José Moreno,³ Albert Oriol,⁴ Esther González,⁵ Laura Rosiñol,⁶ Jordi López,⁷ Fernando Escalante,⁸ Joaquín Martínez-Lopez,⁹ Estrella Carrillo,¹⁰ Esther Clavero,¹¹ Rafael Ríos-Tamayo,¹² Beatriz Rey-Bua,¹ Ana Pilar González-Rodríguez,¹³ Victoria Dourdil,¹⁴ Felipe de Arriba,¹⁵ Sonia González,¹⁶ Jaime Pérez-de-Oteyza,¹⁷ Miguel T. Hernández,¹⁸ Aránzazu García-Mateo,¹⁹ Joan Bargay,²⁰ Joan Bladé,⁶ Juan José Lahuerta,⁹ Jesús F. San Miguel,²¹ Enrique M. Ocio²² and María-Victoria Mateos¹

Haematologica 2023. doi: 10.3324/haematol.2022.282490

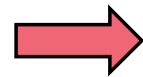
GEM-KyCyDex: Diseño del estudio

EC fase II multicéntrico, abierto, aleatorizado

Aleatorización 1:1

N=197*

- MMRR tras 1-3 líneas previas
- **Exposición previa a IPs**
- **No estaba permitida la refractariedad a IPs**
- CrCl >30 ml/minuto
- FEVI > 50%



KCd (n=97)

- **Carfilzomib 70 mg/m² IV semanal**
Días 1, 8 y 15 (20 mg/m² solo C1D1)
Infusión en 30 minutos
- **Dexametasona 40 mg semanal.**
- **Ciclofosfamida 300 mg/m² IV semanal**
Días 1, 8 y 15
Ciclos de 28 días hasta progresión o toxicidad inaceptable

Kd (n=100)

- **Carfilzomib 70 mg/m² IV semanal**
Días 1, 8 y 15 (20 mg/m² solo C1D1)
Infusión en 30 minutos
- **Dexametasona 40 mg semanal.**
- **Ciclofosfamida 300 mg/m² IV semanal**
Días 1, 8 y 15
Ciclos de 28 días hasta progresión o toxicidad inaceptable

*Entre febrero de 2018 y abril de 2020

*Carfilzomib y ciclofosfamida quincenal tras el ciclo 12
Dexametasona 20 mg semanal en los mayores de 75 años*

GEM-KyCyDex: Objetivos

Objetivo primario

- Supervivencia libre de progresión

Objetivos secundarios

- Respuestas globales y las diferentes categorías de respuesta
- Tiempo hasta la progresión
- Supervivencia global
- Toxicidad

GEM-KyCyDex: Características basales

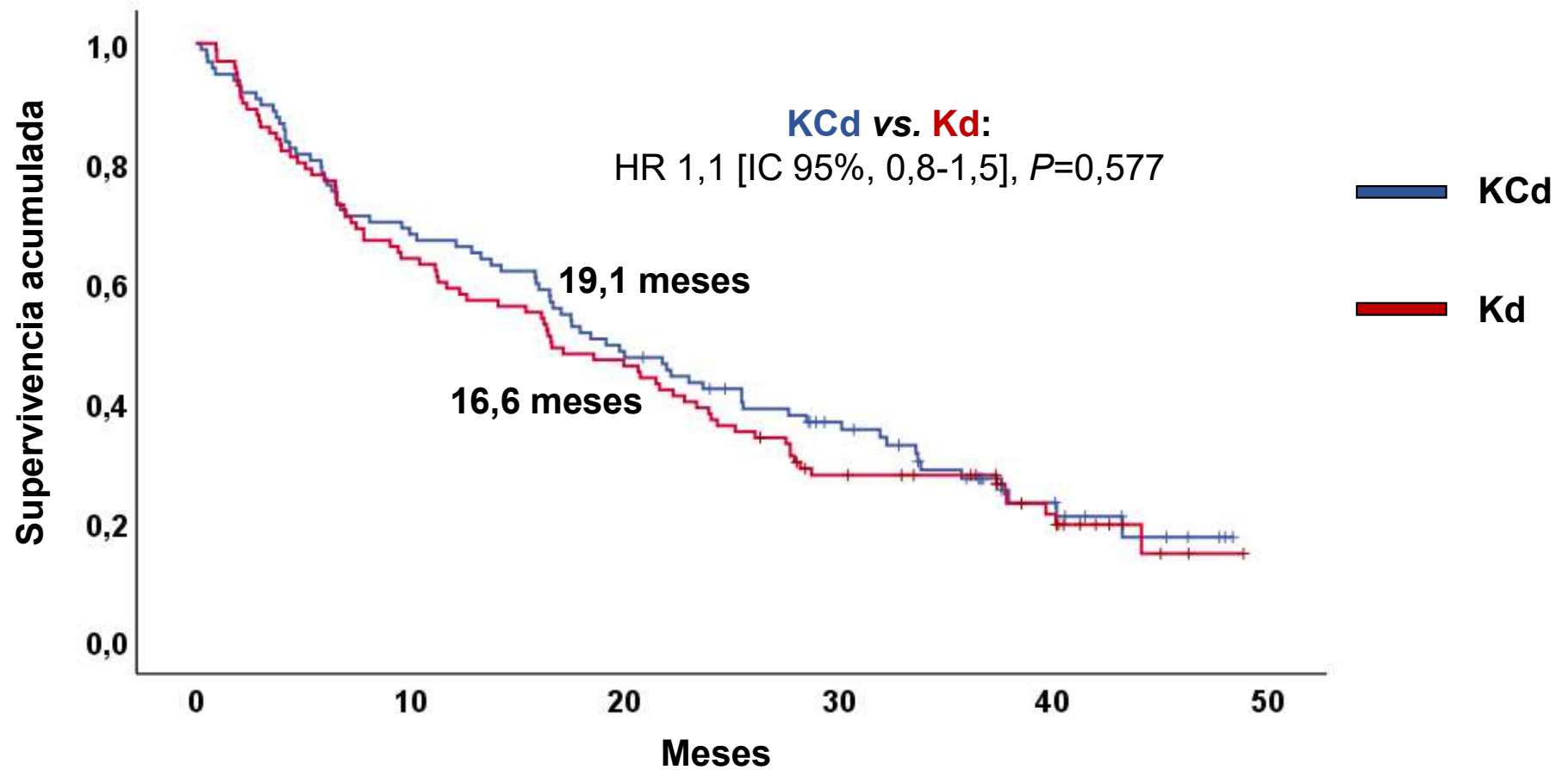
	KCd (N=97)	Kd (N=100)
Edad, mediana (rango)	70 (40-88)	71 (46-88)
>75 años, n (%)	24 (24)	33 (33)
Hombres, n (%)	49 (50,5)	51 (51)
Enfermedad extramedular, n (%)	14 (14,4)	11 (11)
ISS, n (%)		
I	32 (33)	24 (24)
II	26 (25,8)	37 (37)
III	23 (23,7)	16 (16)
Sin datos	17 (17,5)	23 (23)
Citogenética, n (%)		
Riesgo estándar	48 (49,5)	48 (48)
Alto riesgo	24 (24,7)	28 (28)
Sin datos	26 (25,8)	24 (24)
Citogenética de alto riesgo si se considera la gan1q, n (%)	44 (45,4)	48 (48)

GEM-KyCyDex: Características basales

	KCd (N=97)	Kd (N=100)
Mediana de líneas previas (rango)	1 (1-3)	1 (1-3)
1 LP, n (%)	66 (67)	65 (65)
2 LP , n(%)	23 (23,7)	25 (25)
3 LP, n (%)	9 (9,3)	10 (10)
Exposición previa a IPs, n (%)	92 (94,8)	91 (91)
V/lxa, %	92,8/5	90/2
Exposición previa a IMiDs, n (%)	72 (74,2)	66 (66)
Tal/Len/Pom, %	30,9/56,7/4,1	21/53/3
Refractarios a lenalidomida, n (%)	43 (44)	46 (46)
Exposición previa a antiCD38, n (%)	4 (4)	5 (5)
Refractarios a antiCD38, n (%)	4 (4,2)	5 (5)
Exposición previa a Cy, n (%)	12 (12,4)	12 (12)
Refractarios a última línea, n (%)	45 (46,4)	46 (46)
TAPH previo, n (%)	49 (50,5)	44 (44)

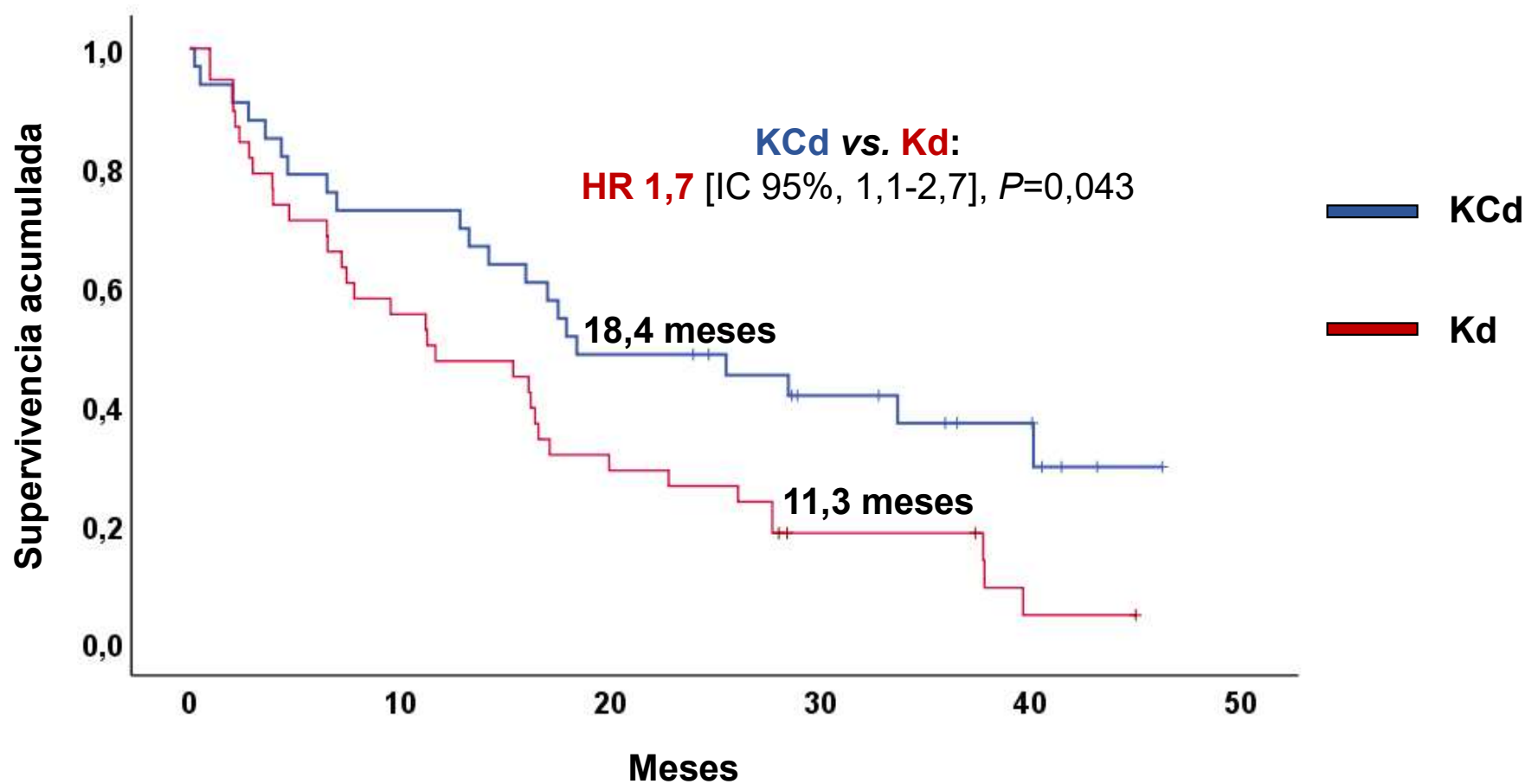
GEM-KyCyDex: Supervivencia libre de progresión

Mediana de seguimiento: 37 meses (4,7-50,2)

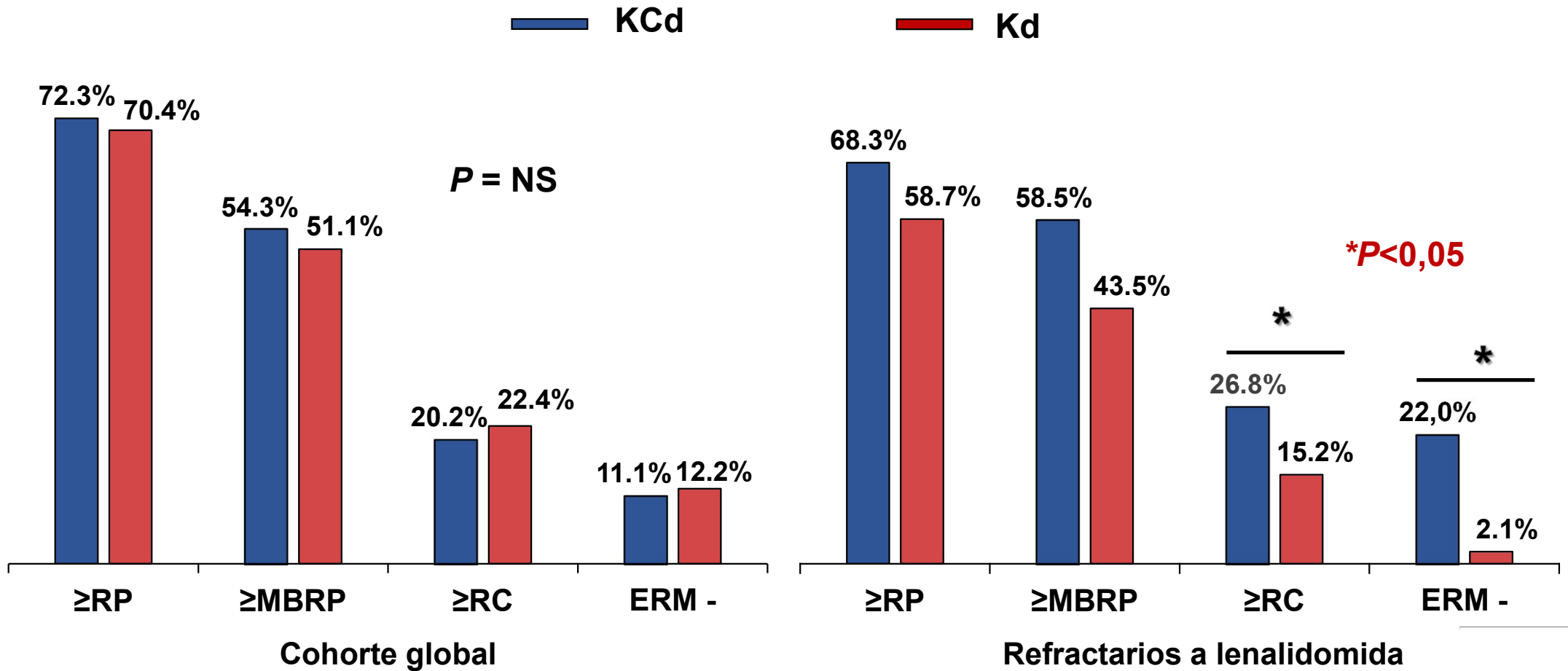


GEM-KyCyDex: SLP en refractarios a lenalidomida

Mediana de seguimiento: 37 meses (4,7-50,2)

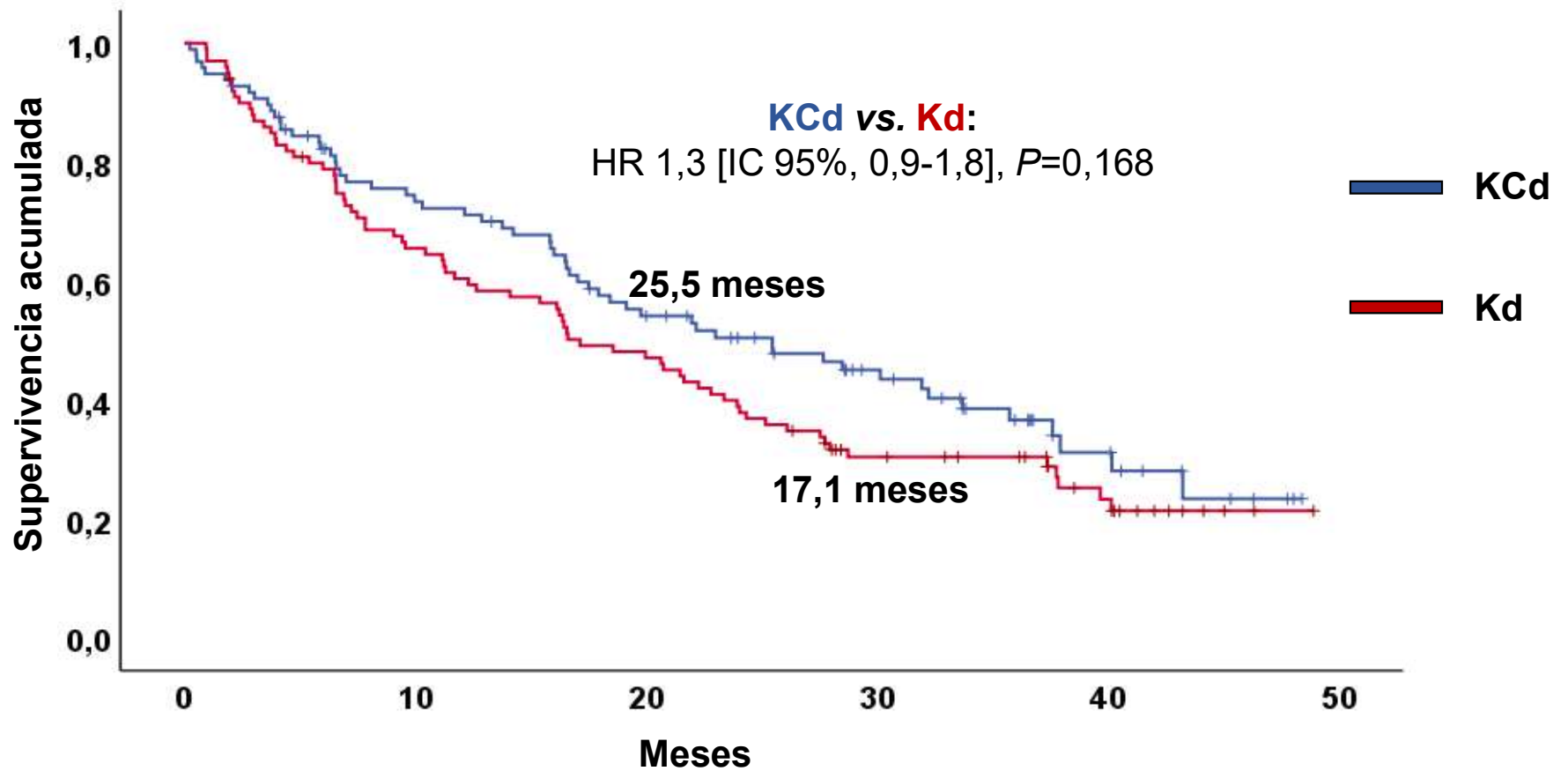


GEM-KyCyDex: Respuestas



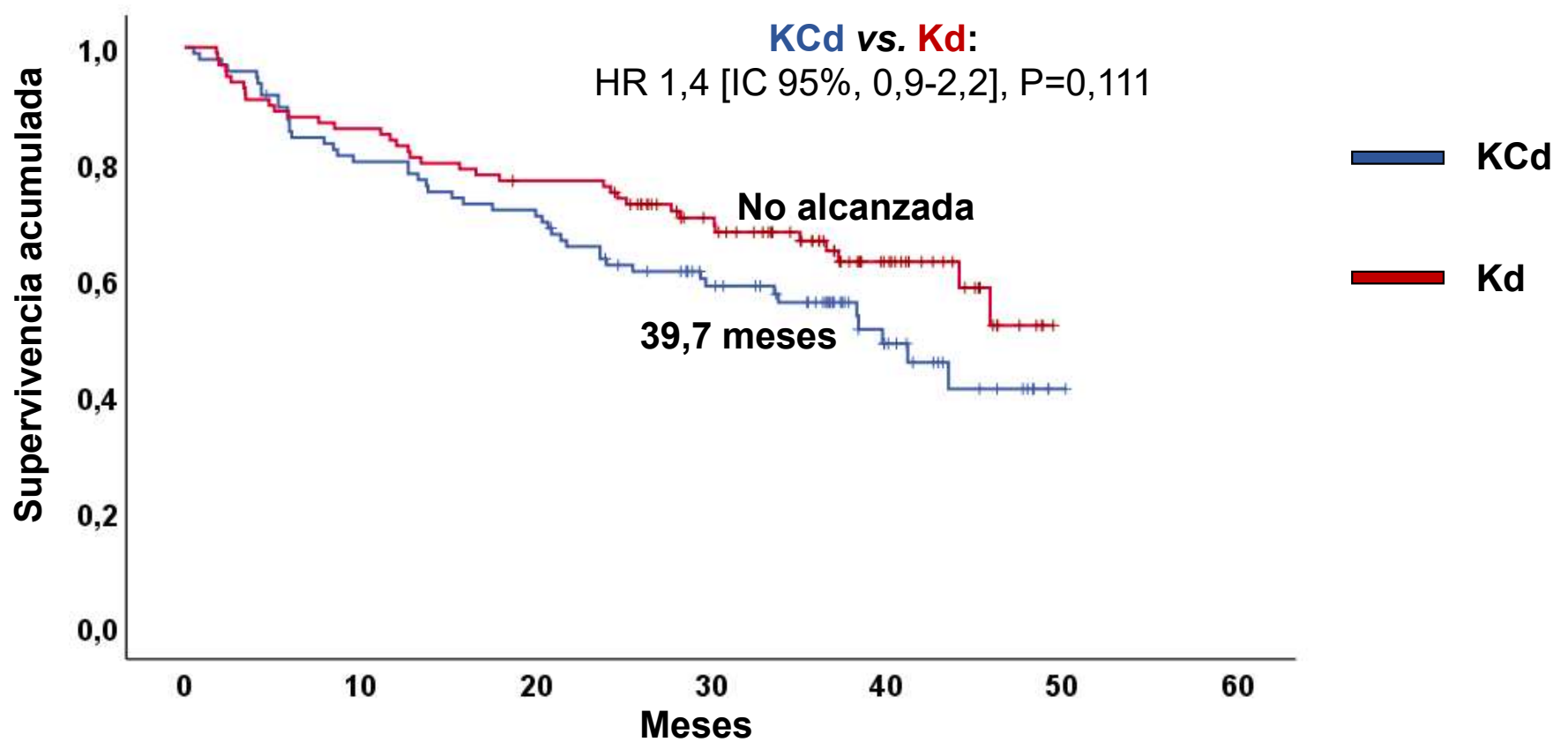
GEM-KyCyDex: Tiempo hasta la progresión

Mediana de seguimiento: 37 meses (4,7-50,2)



GEM-KyCyDex: Supervivencia global

Mediana de seguimiento: 37 meses (4,7-50,2)



GEM-KyCyDex: Toxicidad

	KCd (N=97)		Kd (N=100)	
	Cualquier grado	Grado 3-4	Cualquier grado	Grado 3-4
Efectos adversos hematológicos				
Anemia	28,8%	8,2%	35%	11%
Neutropenia	24,7%	13,4%	16%	5%
Trombopenia	15,4%	2%	21%	8%
Efectos adversos no hematológicos				
Astenia	32,9%	4,1%	20%	2%
Diarrea/ Estreñimiento	21,6%	1%	14%	1%
Infección de tracto respiratorio superior	27,8%	6,2%	35%	7%
Otras infección	27,8%	10,3%	19%	4%
HTA	17,5%	4,1%	18%	10%
Eventos cardiovasculares	12,2%	9,1%	5%	3%
Fallo renal	6,1%	4,1%	12%	9%

KCd: 16 pacientes discontinuaron por EAs

- Insuficiencia renal (3)
- Insuficiencia cardiaca (3)
- Mala tolerancia (2)
- Neutropenia (1)
- Fibrilación auricular (1)
- Infarto agudo de miocardio (1)
- Edema agudo de pulmón (1)
- Hipertensión pulmonar (1)
- Microangiopatía trombótica (1)
- Anemia hemolítica (1)
- Toxicidad hepática (1)

Kd: 7 pacientes discontinuaron por EAs

- Mala tolerancia (3)
- Insuficiencia cardiaca (2)
- Síndrome hemolítico urémico (1)
- Encefalopatía posterior reversible (1)

KCd vs. Kd:

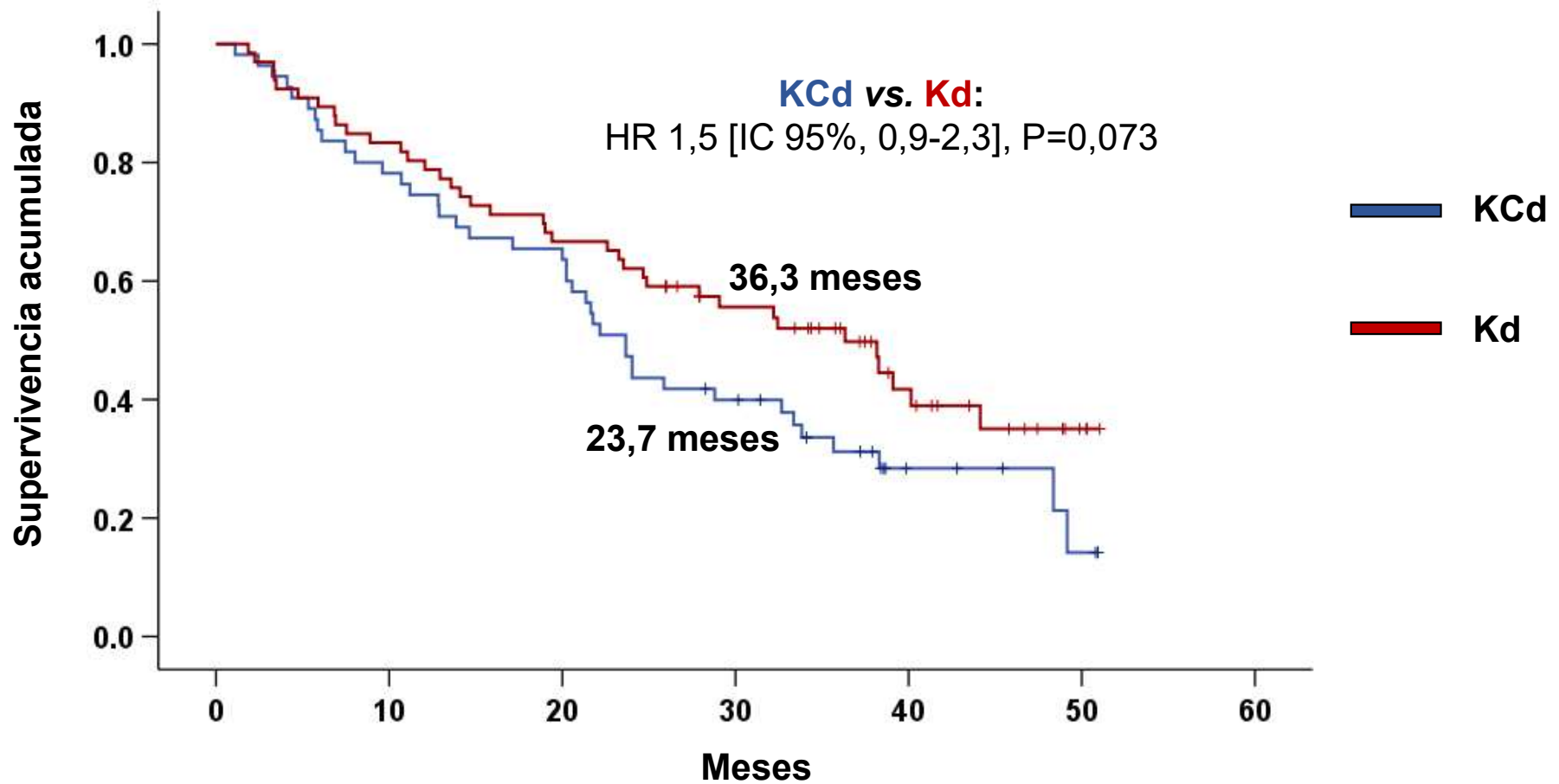
OR 2,8 [IC 95%, 1,1-7,3], P=0,031

GEM-KyCyDex: Siguietes tratamientos

		KCd (N=49)	Kd (N=65)
Esquemas basados en anti-CD38	Dara sc	2	2
	DRd	23	31
	DVd	6	5
	DPd	3	4
	DId	0	1
	DSVd	0	1
Esquemas basados en pomalidomida	PCd	2	5
	Pd	0	1
Anti-BCMA	Belantamab mafodotin	1	1
	CAR-T	1	4
Alquilantes	PoliQT	1	1
	Meflufen	1	0

} ≈70%

GEM-KyCyDex: Supervivencia libre de progresión 2



GEM-KyCyDex: Conclusiones

- **Carfilzomib 70 mg/m² semanal con dexametasona más/menos ciclofosfamida fue efectivo en MMRR tras 1-3 líneas previas.**
- **En términos generales, no hubo diferencias entre ambos tratamientos.**
- **La adición a ciclofosfamida podría tener un beneficio clínico en los pacientes refractarios a lenalidomida.**
- **La toxicidad fue mayor en el grupo de KCd, originando mayor número de discontinuaciones**, especialmente en los pacientes mayores de 70 años. Es necesaria una actitud proactiva para individualizar el tratamiento en cada paciente.
- **Escaso nicho de pacientes en el momento actual con la aprobación de combinaciones con anti-CD38. Además, no están representados en el estudio los potenciales pacientes. Podría usarse tras DRd, tras DVMP en pacientes que no puedan recibir lenalidomida, no disponibilidad de anti-CD38...**