

Nuevas estrategias en el manejo de los pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico candidatos a trasplante y sus implicancias en el mundo real

New options of treatment for transplant eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma and their implications in the real world

Mateos M V

Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, IBMCC-CSIC, Salamanca, Spain

mvmateos@usal.es



MIELOMA MÚLTIPLE
EN PACIENTE
CANDIDATO
A TRASPLANTE

HEMATOLOGÍA

Volumen • 20

Número Extraordinario: 46 - 56

I Jornada Latinoamericana de la SAH:

Agosto 2016

Palabras clave: trasplante, inducción, consolidación, mantenimiento.

Keywords: transplant, induction, consolidation, maintenance.

Resumen

El mieloma múltiple (MM) es la segunda enfermedad hematológica maligna en orden de frecuencia. La introducción de melfalán a altas dosis seguido de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) para pacientes candidatos a recibirlo así como la introducción de nuevos fármacos ha condicionado un cambio significativo en la supervivencia de los pacientes con MM. Sin embargo, se necesita más investigación para perseguir la curación de la enfermedad. El objetivo fundamental del tratamiento debería ser conseguir la supervivencia libre de progresión y global lo más largas posibles,

unido siempre a una calidad de vida óptima. El tratamiento debe ser individualizado en base a características del paciente, así como de la enfermedad e incluso a través de una monitorización exhaustiva de la enfermedad residual utilizando técnicas sensibles tanto a nivel de la médula ósea como fuera de ella.

1. Introducción

El mieloma múltiple es una enfermedad neoplásica caracterizada por la proliferación clonal de células plasmáticas en la médula ósea que habitualmente secretan una proteína monoclonal, también conoci-

do como pico monoclonal o paraproteína. El MM se define además por la presencia de eventos que lo definen y que incluyen por un lado, la clásica sintomatología CRAB (anemia, insuficiencia renal, hipercalcemia y lesiones óseas) y por otro, de acuerdo a la reciente actualización de los criterios diagnósticos, la presencia de biomarcadores que predicen un riesgo inminente de desarrollo de sintomatología CRAB y que incluyen: infiltración en médula ósea 60% o más de células plasmáticas, ratio de cadenas ligeras libres en suero involucrada vs no involucrada superior a 100 o presencia de 2 o más lesiones focales en la resonancia magnética nuclear. Es la segunda enfermedad maligna hematológica en orden de frecuencia tras los linfomas no Hodgkin⁽¹⁾.

La evolución de los pacientes con MM ha mejorado de una manera significativa en la última década, lo cual es debido a la introducción del TASPE como estrategia terapéutica a los pacientes candidatos a recibirlo así como debido a la introducción de nuevos fármacos en el tratamiento de inducción y no podemos olvidar tampoco la disponibilidad de tratamientos diversos de rescate en el momento de la recaída o progresión de la enfermedad^(2,3).

El alcanzar la mejor respuesta posible, incluso con enfermedad mínima residual negativa, es uno de los factores pronósticos más relevantes en el MM y comenzaré esta revisión con una breve descripción acerca de la relación entre profundidad de la respuesta y supervivencia global, así como las nuevas categorías de respuesta como son la enfermedad mínima residual negativa por citometría de flujo, secuenciación y/o por imagen. Posteriormente, revisaré las opciones de tratamiento de inducción seguido de TASPE así como las posibles estrategias de consolidación/mantenimiento post TASPE.

2. Relación entre la profundidad de la respuesta y la supervivencia: justificación para considerar evaluación de la enfermedad mínima residual (EMR) en el manejo de los pacientes con MM

La adquisición de una respuesta profunda es uno de los factores pronósticos más relevantes en MM que se traduce en beneficio no sólo en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) sino también de supervivencia global (OS). Existen datos publicados indicando esta relación tanto en pacientes jóvenes como mayores⁽⁴⁻⁷⁾ de nuevo diagnóstico y también en recaída^(8,9).

Ello ha condicionado que la definición clásica de respuesta completa (RC), definida por EBMT hace 15 años, haya tenido que ir actualizándose hasta llegar al momento actual en que el International Myeloma Working Group ha incluido junto a la definición de RC y RC estricta, que incluye la normalización de la ratio de cadenas ligeras libres en suero junto con la ausencia de células por inmunohistoquímica o citometría de 2-4 colores, nuevas definiciones incorporando técnicas más sensibles para evaluar la enfermedad mínima residual. Se incluyen así la definición de respuesta con EMR negativa por citometría de flujo, si no se detecta enfermedad residual por citometría con una sensibilidad de 10^{-5} ; respuesta con EMR negativa por secuenciación, si la enfermedad mínima residual negativa se evalúa por secuenciación con la misma sensibilidad que la citometría de flujo; respuesta con EMR negativa por imagen, utilizando el PET-TAC como técnica para evaluar la desaparición de toda captación positiva. Se acepta, además, una categoría de respuesta denominada respuesta con EMR mantenida, cuando la situación de EMR negativa por citometría/secuenciación e imagen se mantiene a lo largo de 1 año.

En resumen, la calidad de la respuesta debe ser considerada como un objetivo importante en el tratamiento de los pacientes con MM en general y los jóvenes candidatos a TASPE en particular. En un futuro cercano, nuevas técnicas como la citometría de flujo, la secuenciación y el PET-TAC deberán incorporarse para evaluar la respuesta.

3. Opciones de tratamiento para pacientes con MM de nuevo diagnóstico

La elegibilidad para TASPE ha sido clásicamente definida en función de la edad cronológica (menos de 65-70 años) junto con una adecuada función orgánica. Sin embargo, en el momento actual, los criterios deben estar guiados más por la edad biológica, estado general así como enfermedades concomitantes.

3.1. ¿Cuál es la inducción óptima? ¿Combinaciones basadas en dos, tres o cuatro fármacos?

Los resultados de los ensayos fase 2 y 3 comparando combinación de dos versus tres fármacos aparecen en la **Tabla 1** y se puede observar cómo, aunque talidomida, bortezomib y lenalidomida se han combinado con dexametasona en esquemas de 2 fárma-

cos y han demostrado ser superiores a los esquemas clásicos, la tasa de RCs es baja, por lo que en el momento actual se considera que las combinaciones

basadas en tres fármacos son superiores y deberían ser el estándar de tratamiento.

Tabla 1. Ensayos fase 2/3 con esquemas basados en tres fármacos, incorporando los inmunomoduladores o inhibidores de proteasoma.

Estudio	Régimen	RC pre-trasplante	ORR pre-trasplante	RC post-trasplante	ORR post-trasplante
Lokhorst et al, 2010	TAD vs. VAD	3 vs. 2% p=NS	71 vs. 57% p=0.001	14 vs. 12% p=NS	84 vs. 76% p=0.02
Cavo et al, 2010	VTD vs. TD	19 vs. 5% p<0.0001	93 vs. 79% p<0.0001	38 vs. 23% p=0.0004	93 vs. 84% p=0.0025
Moreau et al, 2011	VTD vs. TD	13 vs. 12 p=NS	88 vs. 81% p=NS	31 vs. 33% p=NS	89 vs. 86% p=NS
Rosiñol et al, 2012	VTD vs. TD vs. VBMCP/VBAD/B	35 vs. 14 vs. 21%	85 vs. 62 vs. 75%	46 vs. 24 vs. 38%	77 vs. 57 vs. 73%
Morgan et al, 2012	CTD vs. CVAD	13 vs. 8% p<0.01	82 vs. 71% p<0.0001	33 vs. 25% p=0.01	61 vs. 61% p=NS
Sonneveld et al, 2012	PAD vs. VAD	7 vs. 2% p<0.001	78 vs. 5 p<0.001	21 vs. 9% p<0.001	88 vs. 75 p<0.001
Cavo et al, 2014*	VTD vs. CyBorD	19 vs. 7%	93 vs. 89%	Not available	Not available
Roussel et al, 2014	VRD	23%	Not available	42%	Not available
Jakubowiak et al, 2012	KRd	42%	98%	Not available	Not available
Kumar et al, 2014	IRd	27%	92%	Not available	Not available

TAD: talidomida, adriamicina y dexametasona; **VAD:** vincristina, adriamicina y dexametasona; **VTD:** bortezomib, talidomida y dexametasona; **TD:** talidomida y dexametasona; **VBCMP/VBAD:** vincristina, BCNU, ciclofosfamida, melfalan y prednisona/vincristina, BCNU, adriamicina y dexametasona; **CTD:** ciclofosfamida, talidomida y dexametasona; **CVAD:** ciclofosfamida más VAD; **PAD:** bortezomib, adriamicina y dexametasona; **CyBorD:** ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona; **RVD:** lenalidomide, bortezomib y dexametasona; **KRd:** carfilzomib, lenalidomida y dexametasona; **IRd:** ixazomib, lenalidomida y dexametasona; **RC:** Respuesta Completa; **ORR:** tasa global de respuesta; *análisis macheado.

Un metaanálisis realizado de diferentes estudios europeos en que se compararon esquemas basados en bortezomib con esquemas que no incluían bortezomib puso de manifiesto cómo el bortezomib como parte de la inducción previo al TASPE se asociaba globalmente con un beneficio significativo en términos de SLP y también de SG⁽¹⁰⁾. Las opciones

pueden ser, sin embargo, diversas: bortezomib junto con talidomida y dexametasona (VTD) ha sido evaluado tanto por el grupo Italiano como el español y el francés^(4,5,11), poniendo de manifiesto en el estudio español que un 35% de pacientes alcanzan RC tras 6 ciclos de VTD. Cuando se administran 4 ciclos, la tasa de RC disminuye ligeramente y, por tanto, la

elección del número de ciclos puede estar basada en la dinámica de la respuesta así como de la toxicidad. El TASPE tras estos esquemas de inducción es una estrategia complementaria y en los estudios antes mencionados, la tasa de RCs post-TASPE fue del 49% y 46% en los estudios italiano y español, respectivamente. Esta tasa elevada de RCs se tradujo en una mediana de SLP en ambos estudios de aproximadamente 5 años.

Otros esquemas basados en bortezomib, como VD más ciclofosfamida (CyBorD) o lenalidomida (VRD) han sido también evaluados. CyBorD fue comparado retrospectivamente con VTD, llegando a la conclusión de que VTD era superior a CyBorD. Esta comparación ha sido llevada a cabo por el grupo francés de una manera prospectiva y los resultados muestran una superioridad para VTD sobre CyBorD en términos de muy buena respuesta parcial o mejor (66% vs 56%), pero sin diferencias estadísticamente significativas en RCs y sin datos para evaluar este beneficio en términos de SLP o SG. Por ello, este estudio no es suficiente para confirmar la superioridad de VTD sobre CyBorD. El estudio EVOLUTION demostró que cuando se añade ciclofosfamida a la dosis de 500 mg/m² los días 1, 8 y 15 a VD, la tasa de RCs asciende al 47%; no obstante, el estudio está realizado en un número pequeño de pacientes para alcanzar conclusiones. En este sentido, la EMN acaba de comunicar resultados de un ensayo en que el objetivo principal es comparar consolidación con TASPE vs VMP pero la inducción incluyó 3 ó 4 ciclos de CyBorD. Aunque la tasa de RCs no ha sido comunicada tras la inducción, tras la consolidación con TASPE o VMP, ésta fue idéntica en ambos grupos (25%). Con respecto a la combinación VRD, ésta fue también evaluada en el EVOLUTION, obteniendo una tasa de RC del 24%⁽¹²⁾. Otros ensayos fase 2 han evaluado esta combinación con tasa de RCs entre 23% y 29%^(13,14). El grupo francés junto con el Dana Farber han comunicado recientemente los resultados de un ensayo randomizado donde todos los pacientes recibieron como inducción VRD, 4 ciclos, y la tasa de RCs fue del 47-50%. El grupo español está evaluando VRD como inducción también en un ensayo fase 3 aunque los resultados están pendientes.

Los inhibidores de proteasoma de segunda generación, carfilzomib e ixazomib, así como los anticuerpos monoclonales dirigidos contra CD38, da-

ratumumab, y SLAMF7, elotuzumab, están siendo evaluados ya en esquemas de inducción en pacientes de nuevo diagnóstico en ensayos clínicos, con resultados preliminares muy prometedores.

Con respecto a la adición del cuarto fármaco a los esquemas de inducción basados en bortezomib que están siendo utilizados en el momento actual, los ensayos realizados en este sentido no confirman un claro beneficio al añadir un agente alquilante como ciclofosfamida a VTD⁽¹⁵⁾ o VRD⁽¹⁶⁾. Sin embargo, el futuro de los esquemas de inducción sí será añadir un cuarto fármaco que pudiera ser un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD38 o SLAMF7 por la eficacia que han demostrado en el tratamiento de pacientes en recaída e incluso, los resultados prometedores obtenidos en ensayos fase 1 en que daratumumab o elotuzumab han sido añadidos a VRD o VTD.

En resumen, en el momento actual la mayoría de los pacientes con MM de nuevo diagnóstico responden a combinaciones triples basadas en bortezomib, con un tercio de ellos aproximadamente alcanzando RCs tras 4 ó 6 ciclos de inducción. Se considera que respuesta parcial (RP) debería ser la respuesta mínima para proceder a TASPE. Si se administran seis ciclos de inducción, la recogida debe hacerse después del tercero o cuarto ciclos.

3.2. TASPE en primera línea o en recaída

Antes de la introducción de los nuevos fármacos, el TASPE era considerado como un estándar de tratamiento para pacientes jóvenes con MM de nuevo diagnóstico, aunque sólo dos de cinco ensayos randomizados mostraron un beneficio significativo en OS para el TASPE frente a la quimioterapia convencional⁽¹⁷⁻²¹⁾. Con la introducción de los nuevos fármacos, el debate sobre el TASPE en primera línea ha vuelto a ser tema de debate: Palumbo y col⁽²²⁾ realizaron un ensayo fase 3 en que los pacientes con MM de nuevo diagnóstico recibieron cuatro ciclos de inducción con lenalidomida y dexametasona (Rd) seguido de consolidación con TASPE (x2) versus seis ciclos de melfalán, prednisona y lenalidomida (MPR). Tras una mediana de 48 meses, los pacientes que recibieron TASPE duplicaron su SLP frente a MPR (43 vs. 22.4 meses; p<0.001), con un beneficio también en SG (hazard ratio, HR=0.55; p=0.02). El grupo francés junto con el Dana Farber realizaron también un ensayo randomizado en el que los pa-

cientes con MM de nuevo diagnóstico fueron randomizados a recibir VRD como inducción (3 ciclos) seguido de TASPE, consolidación con VRD (2 ciclos) y mantenimiento con lenalidomida vs VRD (8 ciclos) seguidos de mantenimiento con lenalidomida. Tras una mediana de seguimiento de 41 meses, la rama de los pacientes que recibieron TASPE tuvieron una SLP significativamente más larga que la rama control (43 meses vs 34 meses, $p < 0.001$) aunque sin diferencias en el momento actual en SG. El tercer estudio randomizado ha sido realizado por la European Myeloma Network (EMN) en el que los pacientes han recibido inducción con CyBorD (3-4 ciclos) y posteriormente han sido randomizados a recibir consolidación con bortezomib, melfalán y prednisona (VMP) o TASPE (uno o dos en función de la política de cada centro). La consolidación con TASPE es significativamente superior en términos de SLP, con una mediana no alcanzada versus 44 meses para VMP ($p = 0.003$), sin datos todavía en SG. Con los resultados de estos tres ensayos randomizados, la consolidación con TASPE tras inducción con nuevos fármacos para seguir siendo el estándar de tratamiento pues son estrategias complementarias más que alternativas. Las recaídas o progresiones tras TASPE son habitualmente sensibles a rescate con nuevos fármacos mientras que el rescate con TASPE tras exposición a nuevos fármacos no sabemos si es eficaz o no. Además, el TASPE es un procedimiento no caro y no asociado a un deterioro de la calidad de vida de los pacientes.

3.3. Estrategias post trasplante

Las estrategias post-TASPE, consolidación y mantenimiento, fueron desarrolladas con el objetivo de prolongar la SLP y finalmente la SG. La consolidación significa administración de 2-4 ciclos idénticos a la inducción con el objetivo de aumentar la calidad de las respuestas, mientras que el mantenimiento supone la administración de un fármaco a bajas dosis, idealmente de administración oral de manera prolongada para mantener la respuesta con traducción final en la SLP y SG.

3.3.1. Consolidación

Hay varios estudios realizados para evaluar la consolidación post-TASPE, aunque de momento ninguno es randomizado comparando consolidación versus no consolidación. El Grupo Nórdico evaluó la

administración de bortezomib durante 21 semanas vs placebo en 374 pacientes con MM. La consolidación aumentó la tasa de RCs hasta un 49% (33% en la rama control), con una prolongación de la SLP de 7 meses pero sin beneficio en la SG. El Grupo Italiano también evaluó VTD como consolidación tras VTD de inducción y doble TASPE, observando cómo la consolidación fue capaz de aumentar la tasa de RCs en aproximadamente un 30%⁽²³⁾. Además, 17% de los pacientes que alcanzaron RC tras la consolidación, lo hicieron a nivel molecular, resultando en un 64% de pacientes vivos tras 8 años. VRD como consolidación ha sido también evaluado en un ensayo del grupo francés en un grupo pequeño de pacientes, confirmando los resultados del grupo italiano⁽¹⁴⁾. Actualmente el BMT CTN 0702 en USA está realizando un ensayo fase 3 en que tras inducción y TASPE los pacientes recibirán consolidación con VRD y mantenimiento, segundo trasplante como consolidación y mantenimiento o no consolidación y sólo mantenimiento.

En resumen, aunque los estudios mencionados justificarían el potencial uso de consolidación post-TASPE, antes de hacer una recomendación general acerca de su uso, necesitamos algunos estudios adicionales que confirmen su beneficio en todos los pacientes, pues cabe la posibilidad de que seis ciclos de inducción seguido de TASPE sea equivalente a tres ciclos de inducción seguidos de TASPE y consolidación. Además, el beneficio de la consolidación pudiera ser atribuido a un efecto tardío del TASPE. Sin embargo, el estudio italiano parece confirmar el beneficio de la consolidación en pacientes con presencia de la $t(4;14)$, lo cual podría ser una recomendación especial.

3.3.2. Mantenimiento

Existen diversos estudios realizados con los nuevos fármacos como parte del mantenimiento (**Tabla 2**).

Talidomida

Hay seis estudios randomizados realizados con mantenimiento vs placebo post-TASPE, confirmando su beneficio en términos de SLP⁽²⁴⁻³²⁾. Sin embargo, el beneficio en SG sólo se observó en uno de ellos. Los resultados finalmente no son homogéneos entre los distintos estudios y en algunos de ellos se observó la presencia de recaídas más resistentes.

Tabla 2. Ensayos fase 3 que evalúan el mantenimiento postTASPE

Reference	n	Trial and Follow-up	Maintenance	Response Upgrade	PFS/EFS	Survival	Tolerance and Additional Data	
Attal et al. 2006	597	IFM 99-02 30 months		A: Observation B: Pamidronate C: as B + thalidomide 400 g/d until PD	A: ≥VGPR 8% B: ≥VGPR 10% C: ≥VGPR 20%	A: 3-year 36% B: 3-year 37%, p<0.009 C: 3-year 52%	A: 3-year 77% B: 3-year 74%, p<0.04 C: 3-year 87%	-Thalidomide discontinuations for DRAEs: 39% (mainly PN) -A, B, C: Similar OS after relapse, p=0.7
Spencer et al. 2009 Kalff et al.2013	243	ALLG MM6 64 months		A: indefinite prednisone (50 mg alt d) B: as A plus 12 months of thalidomide (100 mg/d increased to 200 mg)	A: ≥VGPR 44% p=0.001 B: ≥VGPR 65%	A: 5-year 15% p=0.005 B: 5-year 27%	A: 5-year 47% p=0.007 B: 5-year 66%	-Thalidomide discontinuations for DRAEs: 39% (mainly PN) -A, B, C: Similar OS after relapse (79% v 77%; p = .2
Barrlogie et al. 2006 Barrlogie et al. 2008	668	TT2 72 months		A: Thalidomide 100 mg first 12 months, and 50 mg alt/d until PD B: Observation	A: CR 62% p=0.001 B: CR 43%	A: median 72 months p=0.001 B: median 49 months	A: 8-year 57% p=0.09 B: 8-year 44%	-Thalidomide discontinuations for DRAEs: 80% within 2 years -OS Differences favourable for Thal arm in high-risk patients, p=0.02 - Post-relapse OS tended to be shorter in the Thal arm.
Lokhorst et al. 2010 Lokhorst et al. 2013	597	HOVON-50 113 months		A: Thalidomide 50 mg/d until PD B: α-interferon	A: ≥VGPR 66% p=0.005 B: ≥VGPR 54%	<u>Initial Report</u> A: median 34 months p<0.0001 B: median 25 months	<u>Long follow-up</u> Thal vs. IFN HR 0.8, p=0.04	-Thalidomide discontinuation or dose reduction: 58%.PN grade 2:33%, PN grade 3: 9%, PN grade 4: 1%. -No increased incidence of SPM
Morgan et al, 2011 Morgan et al, 2013	493	MRC IX 71 months	<u>Elderly and young patients</u>	A: Thalidomide 100 mg/d until PD B: Observation	ASCT patients not analysed	<u>Previous ASCT</u> A: median 30 months p=0.003 B: median 23 months	<u>All patients</u> A: median 60 months p=0.7 B: median 60 months	- Median of thalidomide maintenance 7 months - A: inferior OS after RR. - Adverse iFISH worse OS, p=0.01. - Late PFS benefits in patients with favourable genetics: 29 vs. 18 months; P = 0.01.
Stewart et al, 2013	332	MY.10 49 months		A: Thalidomide 200 mg/d and prednisone (50 mg alternate days) for 4 years or until PD B: Observation	Not analysed	A: 4-year 32% p<0.0001 B: 4-year 14%	A: 4-year 68% p=0.1 B: 4-year 60%	Thalidomide more DAEs G3/4 Thalidomide: lower HRQoL scores

continúa en la página siguiente

Sonneveld et al, 2012 Sonneveld et al, 2013	827	HOVON-65 67 months	A: VAD-1/2ASCT- Thal 50 mg/d x2y B: PAD-1/2ASCT- Btz 1.3 mg/m ² i.v./2-w	A: Thal CR 11% B: Btz CR 12%	PAD-ASCT-Btz: HR=0.76, p=0.001	PAD-ASCT -Btz: H R = 0 . 7 8 , p=0.02	5-year OS for PAD- Btz vs. VAD-Thal plus Tandem-ASCT was superior, p=0.004
Rosiñol et al, 2012	266	GEM05<65 35 months	A: Thal 100 mg/d + Btz (1 cycle/ 3 months), x 3 years B: Thal 100 mg/d, x 3 years C: α-interferon, x 3 years	A: CR 19% B: CR 15% C: CR 17%	A: PFS longer compared with B or C, p=0.0009	OS similar in the three arms	Thalidomide discontinuations for toxicity: A 16%, B: 30%, p= 0.08 B: 30%, C: 18%, p= 0.1
Attal et al, 2010 Attal et al, 2012 Attal et al, 2013	614	IFM 2005/02	A: Len, 10-15 mg/d x 21 days until PD* B: Placebo *Maintenance stopped after a median of 24 months		<u>First data</u> A: PFS 41 months p<0.001 B: PFS 23 months <u>After 64 months of follow-up</u> A: 5-y PFS2 ≈60% p<0.07 B: 5-y PFS2 ≈53%	30 months: 3-year A 80% vs. B 88%, p=0.2 45 months: 4-year A 73% vs. 75%, p= 0.7 67 months: A 82 months vs. B 80 mon- ths, p=0.8	- A: discontinuations for DRAEs 21% - Maintenance im- proved the rate of CR & VGPR (p=0.009) - PFS maintenance benefit in 13 q dele- tion t(4-14) or 17 p deletion cases - Reduced survival after 1 st progression (29 vs. 48 months, p< 0.0001) - 2.4-fold greater risk of SPMs with len- alidomide main maintenance
McCarthy et al, 2011 McCarthy et al, 2012 McCarthy et al, 2013	460	C A L G B 00104	Post-ASCT ≥ stable disease: A: Len, 5-15 mg/d x 21 days until PD B: Placebo		<u>First data</u> A: 3-year PFS 66 % p<0.001 B: 3-year PFS 39%	34 months: A 3-year 88% vs. B 80% p=0.03 48 months: A NR vs. 73 mo. p=0.008	- A: discontinua- tions for DRAEs 12% - OS including pla- cebo patients cross- ing over within 6 months of rando- misation on the len- alidomide arm, p= 0.003 - 3-fold greater risk of SPMs with lena- lidomide mainte- nance - Better prognosis for patients treated with lenalidomide in induction (p= 0.02)
Palumbo et al, 2014	402		2x2 factorial randomised trial A: lenalidomide (10 mg/d x 21 days until PD B: Observation		A: median PFS 42 mo p<0.001 B: 2-year PFS 21.6 mo	36 months OS A : 88% vs. B: 79% p=not significant	DRAEs similar in the RP and R arms (in- fections 3% vs. 3%)

PFS: progression-free survival; **OS:** overall survival; **Thal:** thalidomide; **Btz:** bortezomib; **Dexa:** dexamethasone; **PD:** progression disease; **VAD:** vincristine, doxorubicin, dexamethasone; **PAD:** bortezomib, doxorubicin, dexamethasone; **DRAEs:** drug-related adverse events; **PN:** peripheral neuropathy; **RR:** relapse/progression; **HRQoL:** health-related quality of life; **ASCT:** autologous stem cell transplant; **Len:** lenalidomide.

El grupo de UK reportó además que la talidomida como mantenimiento no beneficiaba a los pacientes con citogenética de alto riesgo, en los que la SG era inferior. Además, la toxicidad acumulada, fundamentalmente la neuropatía periférica, hace que la

mayoría de los pacientes necesitan discontinuar precozmente el tratamiento de mantenimiento, por lo que el papel de la talidomida como mantenimiento está cada vez más en desuso.

Lenalidomida

Se realizaron tres ensayos randomizados comparando lenalidomida como mantenimiento versus placebo tras TASPE con diseños similares aunque no idénticos⁽³³⁻³⁵⁾. El ensayo francés IFM y americano CALG-B, mostraron una duplicación de la SLP (41-53 meses) con respecto a la rama control. Además, el estudio CALGB demostró un beneficio en SG que se hizo más evidente cuando el seguimiento aumentó. Por otro lado, el grupo italiano realizó la misma comparación y tras un seguimiento de 48 meses, la SLP se duplicó con respecto a no mantenimiento (mediana de SLP 42 vs. 22 meses, $p < 0.001$), pero sin beneficio en SG. Sin embargo, se ha comunicado recientemente los resultados de un meta-análisis juntando los datos de los tres ensayos en que lenalidomida ha sido evaluada como mantenimiento tras TASPE. Globalmente, se demuestra un beneficio significativo en la SG, prolongándola una mediana de 2.5 años con respecto a placebo. Además, este beneficio se observa en los distintos subgrupos de pacientes con la excepción de pacientes con ISS 3 o citogenética de alto riesgo.

La tolerancia es aceptable y, aunque hubo una alarma de segundas neoplasias primarias, el beneficio en SG supera el riesgo de segundas neoplasias.

Bortezomib

Los datos de bortezomib como mantenimiento han sido evaluados en dos ensayos clínicos. El grupo HOVON evaluó mantenimiento con bortezomib cada 15 días durante dos años tras inducción con bortezomib, adriamicina y dexametasona seguido de TASPE (único en Holanda y tandem en Alemania). El esquema global de tratamiento ha demostrado ser superior a talidomida, adriamicina y dexametasona como inducción seguido de TASPE y mantenimiento con talidomida con beneficio no sólo en SLP sino también en SG. Además, estos datos han sido recientemente actualizados y los los pacientes que presentan del17p se benefician especialmente del mantenimiento con bortezomib y, además, el beneficio es superior si reciben doble TASPE. El grupo español también ha evaluado el mantenimiento con bortezomib y talidomida vs talidomida sola o interferon tras inducción y TASPE. Los resultados no están publicados todavía, pero el mantenimiento con VT es superior en SLP independientemente del esquema de inducción utilizado.

Ixazomib

Ixazomib, inhibidor de proteasomas de segunda generación y de administración oral, promete ser un fármaco útil a ser utilizado en el mantenimiento. Los datos preliminares son alentadores⁽³⁶⁾. Veintiun pacientes recibieron mantenimiento con ixazomib, siendo factible con un perfil de toxicidad aceptable y lo más relevante es que un 48% de ellos mejoraron la calidad de su respuesta con respecto a la que habían obtenido durante la inducción⁽³⁷⁾. Un ensayo randomizado fase 3 ha comparado ixazomib versus placebo tras TASPE y los resultados están pendientes. En la misma línea, el grupo español está realizando lenalidomida, dexametasona más/menos ixazomib tras TASPE y los resultados también están pendientes pero ambos estudios contribuirán a conocer el papel de ixazomib como parte del mantenimiento tras TASPE.

En resumen, el papel de la consolidación y mantenimiento tras TASPE no está todavía completamente justificado. Sin embargo, tras el meta-análisis de los estudios realizados con lenalidomida postTASPE, lenalidomida como mantenimiento podría ser aprobado por la agencia europea del medicamento y sobre este eje incorporar nuevos fármacos para generar estrategias de mantenimiento óptimas en todos los grupos de pacientes. No obstante, quedan preguntas sin responder, como por ejemplo si todos los pacientes tienen que recibir mantenimiento independientemente de la respuesta alcanzada,... preguntas que serán respondidas en los siguientes ensayos clínicos.

4. Conclusiones y futuro

La aproximación óptima de tratamiento para pacientes con MM de nuevo diagnóstico candidatos a TASPE debe estar basada en un equilibrio entre eficacia, seguridad y costes. En el futuro, probablemente seamos capaces de identificar biomarcadores que nos ayuden a identificar pacientes de alto riesgo y poder individualizar el tratamiento para este grupo de pacientes. Sin embargo, en el momento actual es pronto todavía para establecer algoritmos donde podamos estratificar el tratamiento basado en los factores de riesgo.

La incorporación de los nuevos fármacos induce respuestas completas en mayor número de pacientes, lo que se traduce en respuestas más duraderas y finalmente, SLP y SG más largas. Por ello necesita-

mos profundizar en la calidad de las RCs y establecer técnicas para evaluar la EMR. De hecho, en el futuro cercano se incorporarán los nuevos criterios de respuesta que incluyen la evaluación de la EMR tanto a nivel medular como extra medular. Hoy por hoy, el TASPE como consolidación tras la inducción debe ser considerado como un estándar. No obstante, el impacto de la segunda generación de nuevos fármacos, así como los anticuerpos monoclonales y la introducción de la inmunoterapia pondrá de nuevo en debate los estándares aquí presentados y el papel del TASPE volverá, seguramente, a ser debatido de nuevo.

5. Puntos claves a tener en cuenta:

1. Existe una relación entre profundidad de la respuesta y SG. La persistencia de EMR debe ser considerada como un factor de pronóstico adverso y, por tanto, debe ser monitorizada con el fin en un futuro de adaptar el tratamiento en función de la EMR.
2. Los pacientes de nuevo diagnóstico candidatos a TASPE deben recibir una inducción basada en nuevos fármacos y tres drogas. Los mejores resultados se han obtenido cuando un inhibidor de proteasoma se incorpora a la inducción.
3. En el momento actual, el TASPE mejora los resultados obtenidos tras la inducción basada en nuevos fármacos y continúa siendo un estándar aunque seguirá en tema de debate por la ausencia de beneficio en la SG y porque una segunda generación de nuevos fármacos, anticuerpos monoclonales... serán introducidos y podrían, potencialmente, reemplazarlo en algunos pacientes.

Declaración de conflictos de interés:

La autora declara que no posee conflictos de interés.

References

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2004;351(18):1860-73.
2. Bang SM, Kyle RA, Rajkumar SV, Kumar S. Treatment patterns and outcomes in elderly patients with multiple myeloma. *Leukemia*. 2013;27(4):971-4.
3. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*. 2014;28(5):1122-8.
4. Rosinol L, Oriol A, Teruel AI, Hernandez D, Lopez-Jimenez J, de la Rubia J, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood*. 2012;120(8):1589-96.
5. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet*. 2010;376(9758):2075-85.
6. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine*. 2008;359(9):906-17.
7. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, Waage A, Wijermans P, Beksac M, et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood*. 2011;118(5):1239-47.
8. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine*. 2005;352(24):2487-98.
9. Weber D, Knight R, Chen C, Spencer A, Yu Z, Zeldis J, et al. Prolonged Overall Survival with Lenalidomide Plus Dexamethasone Compared with Dexamethasone Alone in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2007;110(11):412.
10. Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosinol L, Blade J, Lahuerta JJ, Cavo M, et al. Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction

- treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials. *J Clin Oncol.* 2013;31(26):3279-87.
11. Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, Attal M, Tiab M, Hulin C, et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2011;118(22):5752-8; quiz 982.
 12. Kumar S, Flinn I, Richardson PG, Hari P, Callander N, Noga SJ, et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood.* 2012;119(19):4375-82.
 13. Richardson PG, Weller E, Lonial S, Jakubowiak AJ, Jagannath S, Raje NS, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2010;116(5):679-86.
 14. Roussel M, Lauwers-Cances V, Robillard N, Hulin C, Leleu X, Benboubker L, et al. Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myelome. *J Clin Oncol.* 2014;32(25):2712-7.
 15. Ludwig H, Viterbo L, Greil R, Masszi T, Spicka I, Shpilberg O, et al. Randomized phase II study of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without cyclophosphamide as induction therapy in previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2013;31(2):247-55.
 16. Reeder CB, Libby EN, Costa LJ, Bergsagel PL, Buadi F, Mayo A, et al. A Phase I/II Trial Of Cyclophosphamide, Carfilzomib, Thalidomide and Dexamethasone (CYCLONE) In Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Final Results Of MTD Expansion Cohort. *Blood.* 2013;122(21):3179.
 17. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *N Engl J Med.* 1996;335(2):91-7.
 18. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2003;348(19):1875-83.
 19. Blade J, Rosinol L, Sureda A, Ribera JM, az-Mediavilla J, Garcia-Larana J, et al. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. *Blood.* 2005;106(12):3755-9.
 20. Femand JP, Katsahian S, Divine M, Leblond V, Dreyfus F, Macro M, et al. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. *J Clin Oncol.* 2005;23(36):9227-33.
 21. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, Greipp PR, Lazarus HM, Hurd DD, et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol.* 2006;24(6):929-36.
 22. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2014;371(10):895-905.
 23. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, Patriarca F, Zamagni E, Donnarumma D, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2013;120(1):9-19.

24. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, Doyen C, Hulin C, Benboubker L, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2006;108(10):3289-94.
25. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, Greipp PR, Lazarus HM, Hurd DD, et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol*. 2006;24(6):929-36.
26. Lokhorst HM, van der Holt B, Zweegman S, Vellenga E, Croockewit S, van Oers MH, et al. A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2010;115(6):1113-20.
27. Maiolino A, Hungria VT, Garnica M, Oliveira-Duarte G, Oliveira LC, Mercante DR, et al. Thalidomide plus dexamethasone as a maintenance therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation improves progression-free survival in multiple myeloma. *Am J Hematol*. 2012;87(10):948-52.
28. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, Bell SE, Szubert AJ, Brown JM, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood*. 2011;119(1):7-15.
29. Rosinno L, Oriol A, Teruel AI, Hernandez D, Lopez-Jimenez J, De La Rubia J, et al. Maintenance Therapy After Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma with Bortezomib/Thalidomide Vs. Thalidomide Vs. alfa2b-Interferon: Final Results of a Phase III Pethema/GEM Randomized Trial. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2012;120(21):334.
30. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(24):2946-55.
31. Spencer A, Prince HM, Roberts AW, Prosser IW, Bradstock KF, Coyle L, et al. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *J Clin Oncol*. 2009;27(11):1788-93.
32. Stewart AK, Trudel S, Bahlis NJ, White D, Saby W, Belch A, et al. A randomized phase 3 trial of thalidomide and prednisone as maintenance therapy after ASCT in patients with MM with a quality-of-life assessment: the National Cancer Institute of Canada Clinicals Trials Group Myeloma 10 Trial. *Blood*. 2013;121(9):1517-23.
33. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366(19):1782-91.
34. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366(19):1770-81.
35. Gay F, Cavallo F, Caravita T, Cavalli M, Nagler A, Montefusco V, et al. Maintenance Therapy With Lenalidomide Significantly Improved Survival Of Young Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. *Blood*. 2013;122(21):2089.
36. Kumar SK, Berdeja JG, Niesvizky R, Lonial S, Laubach JP, Hamadani M, et al. Safety and tolerability of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with previously untreated multiple myeloma: an open-label phase 1/2 study. *Lancet Oncol*. 2014;15(13):1503-12.
37. Kumar S, Berdeja JG, Niesvizky R, Lonial S, Laubach JP, Hamadani M, et al. Long-Term Ixazomib Maintenance Is Tolerable and Improves Depth of Response Following Ixazomib-Lenalidomide-Dexamethasone Induction in Patients (Pts) with Previously Untreated Multiple Myeloma (MM): Phase 2 Study Results. *Blood*. 2014;124(21):82.