

# Mieloma Múltiple: Tratamiento en Primera Línea de Pacientes Jóvenes

Guillermo Debén Ariznavarreta  
*Complejo Hospitalario Universitario A Coruña*

# Programa

- Introducción
- Nuevos inhibidores y combinaciones
- Consolidación. Mantenimiento
- Trasplante
- Programa Educativo

# Programa

- Introducción
- Nuevos inhibidores y combinaciones
- Consolidación. Mantenimiento
- Trasplante
- Programa Educativo

## Programa Educativo



### Have drug combinations supplanted stem cell transplantation in myeloma?

Antonio Palumbo<sup>1</sup> and Federica Cavallo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Myeloma Unit, Division of Hematology, University of Torino, Torino, Italy

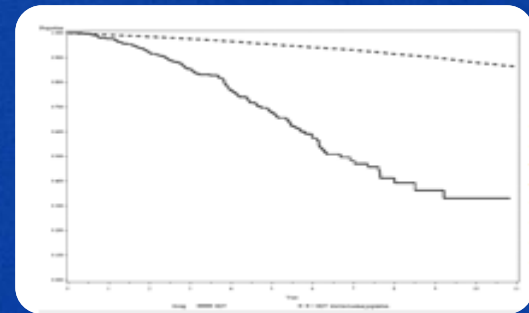
...”El trasplante autólogo es superior al tratamiento convencional y se considera el estándar de tratamiento en pacientes menores de 65 años.

Sin embargo, los resultados favorables de las nuevas combinaciones en inducción, la consolidación y el mantenimiento a largo plazo ponen en interrogante el papel del trasplante autólogo”....

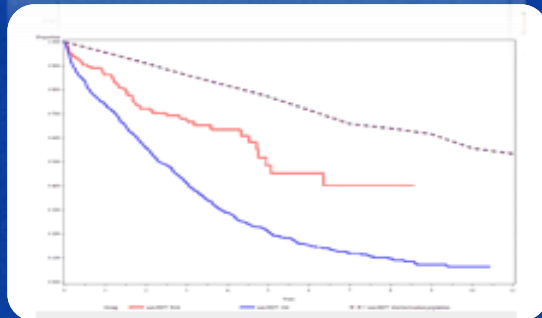
# #2970 Is Multiple Myeloma a Chronic disease? A population-based Study comparing 1843 patients to a matched swedish population

*Hareth Nahi et al*

- 1642 pacientes 2000- 2011
- Mediana seguimiento : 30 meses
- Quimioterapia AD 517 (32%).



1.



2.

1. Pacientes QAD
2. Pacientes no QAD

## Supervivencia

	1 año	3 años	5 años
QAD	97 %	86 %	66%
Par	99 %	98%	95%
No QAD*	90 %	71 %	67%
Par	96 %	86 %	77 %

\* Drogas nuevas en 1ª y 2ª línea

La supervivencia de los pacientes con Mieloma múltiple es más corta que la de la población normal, equiparados en género y edad al diagnóstico.

# Programa

- Introducción
- **Nuevos tratamientos**
- Consolidación. Mantenimiento
- Trasplante
- Programa Educativo

# # 333 Carfilzomib, Thalidomide and Dexamethason (CTD) as Induction and Consolidation in Newly Patients with Myeloma, Transplant Candidates

*Pieter Sonneveld, et al*

## Tratamiento

- INDUCCIÓN 4 CICLOS:  
Carfilzomib  
Talidomida  
Dexametasona
- TRASPLANTE  
Recolecta con Ciclofosfamida + G-CSF  
Trasplante con Melfalán 200 mg /m
- CONSOLIDACIÓN: 4 CICLOS:  
Carfilzomib  
Talidomida  
Dexametasona

## Pacientes

- 40 Pacientes registrados
- Edad mediana: 58 años (29-65)
- 35 pacientes comunicados:
  - 4 inducción
  - 31 se han trasplantado
  - 17 pacientes han completado los 4 ciclos de consolidación

## Objetivos

- Primario:
  - Tasa de  $\geq$  MBRP
- Secundarios
  - RC
  - RC estricta
  - MBRP y RP pre y post autotrasplante
  - Supervivencia Libre de Progresión
  - Supervivencia Global

# # 333 Carfilzomib Thalidomide and Dexamethason (CTD) as Induction and Consolidation in Newly Patients with Myeloma Who Are Transplant Candidates

*Pieter Sonneveld et al*

## Resultados

MÁXIMA RESPUESTA ALCANZADA			
	IND.	MEL / AUTO	CON.
≥ RC %	18	25	35
≥ MBRP %	53	63	70
RG %	88	90	90
SUPERVIVENCIA			
SLP	97% a 12 meses		
SG (mediana s 10.4 meses)	100%		

## Toxicidad

NO HEMATOLÓGICA:	
Lisis Tumoral	5 %
Trombosis V P	10 %
Gastrointestinal	5 %
Exantema	8 %
Polineuropatía 2 / 3	( 6 / 1 ) 17 %
HEMATOLÓGICA: 0	



# #445 Results from the phase II Expansion of Cyclophosphamide, Carfilzomib, Thalidomide and Dexametasone (CYCLONE) in Patientes with Newly Diagnosed Multiple Myeloma.- *Joseph R. Mikhael et al*

## Inducción

- Carfilzomib
- Talidomida
- Ciclofosfamida (VO)
- Dexametasona
- Profilaxis Herpes
- Profilaxis ASA

## Objetivos

Proporción de pacientes con  $\geq$ MBRP

## Respuestas 4 ciclos 27 pacientes

Resp.	RC	MBRP	RP	RM
96%	29%	46%	21%	1%

## Toxicidades todos grados

Fatiga	67%
Estreñimiento	56%
Letargia	41%
Somnolencia	37%
Malestar	30%
Polineuropatía grado 1	30%
Neutropenia grados 3 / 4	15%
Linfopenia grados 3 / 4	7%

# # 732 Carfilzomib / Lenalidomide / Dexametasone (CRd) is Potent and Tolerable in patients with Newly Diagnosed Myeloma.

*Neha Korde et al*

## Pacientes

- Inducción
  - Carfilzomib
  - Lenalidomida
  - Dexametasona
- Recolección de progenitores tras 4 ciclos.
- Continuar ciclos 5-8
- Mantenimiento Lenalidomida si >EE, ciclos 9-20
- Objetivos:
  - Primario: Polineuropatía  $\geq 3$
  - Secundarios: Respuesta, EMR

<u>Características</u>	<u>Pacientes</u> <u>N= 28</u>
Evaluables	20
Mediana edad (R)	60 (42-83)
<u>Citogenética</u>	17,3%
Normal	72
Hiperdiploide	72
Del 13	6
<u>FISH</u>	63
7q31/7cen	44
p53(17p134.1)	42
Mediana ciclos (R)	7 (2-15)
Completan 8 ciclos	8

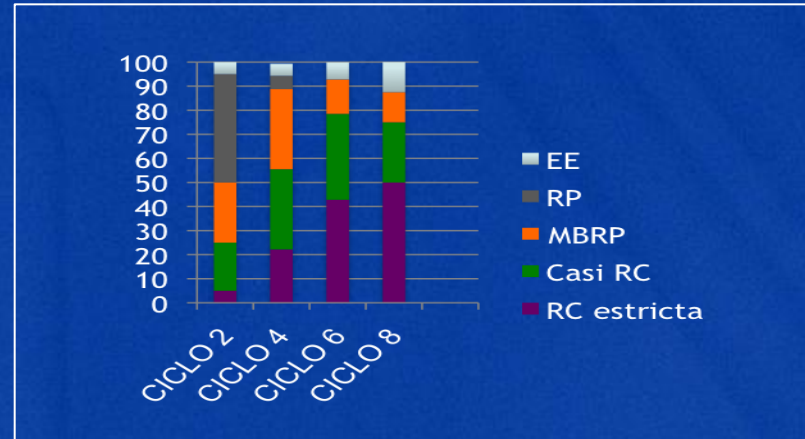
# #732 Carfilzomib / Lenalidomide / Dexametasone (CRd) is Potent and Tolerable in patients with Newly Diagnosed Myeloma

*Neha Korde et al*

## Respuestas

No polineuropatía  $\geq 3$  en los 20 primeros pacientes. Mediana, 7 ciclos

<u>RESPUESTA%</u>	<u>2 CICLOS</u>	<u>8 CICLOS</u>	<u>MEJOR RESPUESTA</u>
TGR ( $\geq$ RP)	95	87,5	95
$\geq$ MBRP	50	87,5	85
cRC / RCe	25	75	75
MBRP	25	12,5	20
RP	45	0	10
EE	5	12,5	5

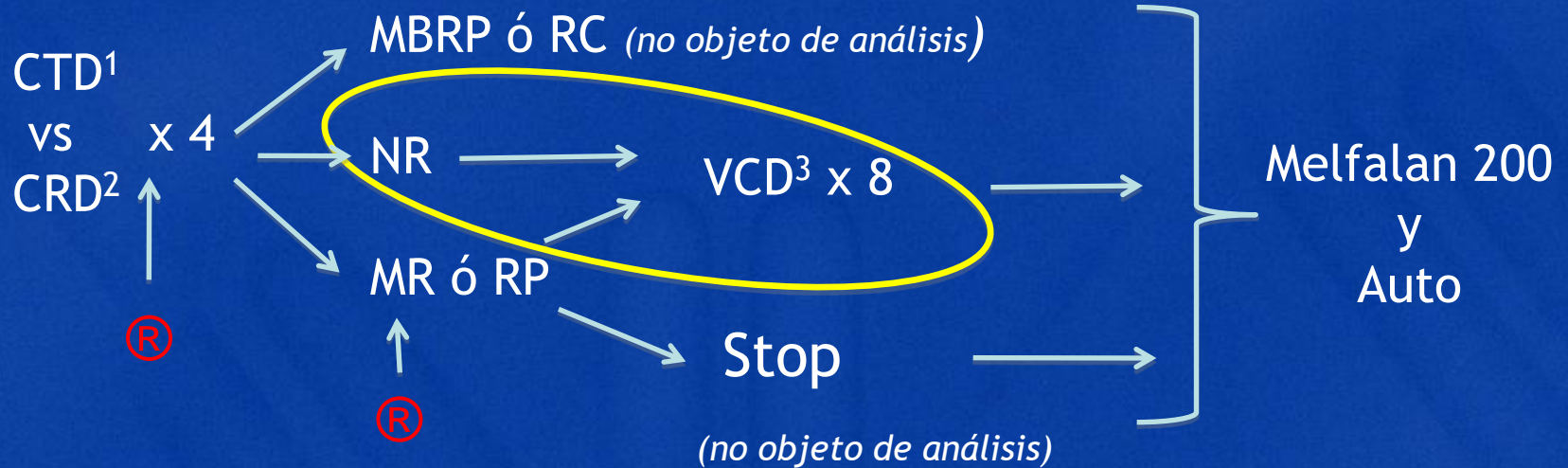


-Citometría de flujo: En 10 de 15 pacientes con cRC/RCe analizados: Todos EMR Negativa  
-PET /TAC: En 3 / con RCe evaluados, reducción media de 76% de valos SUV max

# # 335 Sequential ImiD and Proteasome Inhibitor Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Myeloma XI Trial

*Charlotte Pawlyn et al*

1424 pacientes



- 1 Ciclofosfamida, Talidomida, Dexametasona
- 2 Ciclofosfamida, Revlimid, Dexametasona
- 3 Bortezomib, Ciclofosfamida, Dexametasona

Resultados: El 58% de pacientes con No Respuesta que recibieron VCD mejoraron la misma, con 31% alcanzando RC ó MBRP

# Programa

- Introducción
- Nuevos tratamientos
- Consolidación. Mantenimiento
- Trasplante
- Programa Educativo

# #731 Safety and Efficacy of a Six Month Full Dose Lenalidomide Consolidation Treatment After First-Line High-Dose Therapy in Patients with Multiple Myeloma.-*Ronald Fenk et al*

Inducción → Auto trasplante → **Consolidación** → Mantenimiento  
Lenalidomida: 25 mg/día, 21 días cada 28 x 6 ciclos  
37 pacientes que finalizan 6 ciclos

Toxicidad más importante: Neutropenia grado 3/4 en 39%

	RCe	RC	MBRP	RP	EE	PR
Despues de 3 m post AUTO	0%	14%	53%	31%	2%	0%
Después 6 consolidación	10%	16%	41%	24%	2%	7%

# #731 Consolidation with Vtd Significantly Improves the Complete Remission (CR) Rate Following Vtd Induction and Single Autologous Stem Cell Transplantation (auto) in Multiple Myeloma (MM). -Xavier Leleu et al

VTd-Auto - VTd: C1: 121 pacientes  
VTd- Auto: C2: 76 pacientes  
VCd, VLd- Auto: C3: 40 pacientes

Objetivo:  
Eficacia y seguridad de  
VTd-Auto - VTd

	C1	C2	C3	
Pespuesta Global	86%	94%	80%	
RC	53%	34%	32%	p=0.0001
Recaídas 25 meses	21%	55%	32%	p=0.0001
SLP	NA	32 m	30 m	
SG	NA	NA	38m	
Supervivencia a 3 a	84%	91%	76%	ns

VTd en Inducción y auto: Muy eficaz en Inducción y consolidación: más Remisiones completas y menos recaídas.  
Igual supervivencia.

# #334 Maintenance Therapy after Stem cell transplantation for Multiple Myeloma with Bortezomib/Thalidomide Vs. Thalidomide Vs. Alfa 2b Interferon: Pethema/GEM

*Laura Rosiñol et al*

## Esquema



## Objetivos

Primario: Supervivencia Libre de Progresión (SLP)

Secundarios: Aumento tasa de respuesta, supervivencia global (SG) y seguridad



# #334 Maintenance Therapy after Stem cell transplantation for Multiple Myeloma with Bortezomib/Thalidomide Vs. Thalidomide Vs. Alfa 2b Interferon: Pethema/GEM

*Laura Rosiñol et al*

VT: Talidomida 100mg día + Bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> 1, 4, 8, 11 cada 3 meses  
 T: Talidomida 100 mg diarios  
 IFN: 3 MU tres veces por semana, subcutáneo

266 pacientes: VT: 89; T: 87; IFN: 90

## Resultados

Pre  
Mantenimiento

RC	51%
cRC	12%
RP	34%
RM	2%
EE	1%

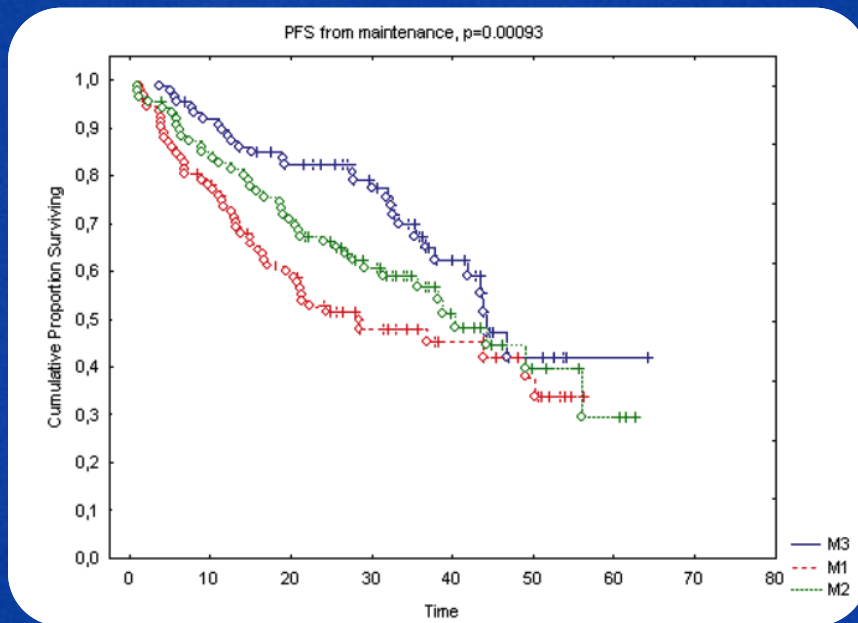
Pos  
Mantenimiento

	VT	T	IFN	<i>p</i>
Mejoría en RC	19%	15%	17%	ns
Toxicidad hematológica	22,2%	16%	21,8%	
Neuropatía periférica	12,2%	10,1%	0	
Reducción de dosis	33,3%	33,7%	19,5%	
Suspensión por progresión	35%	24%	20%	ns
Suspensión por toxicidad	15,6%	30,3%	18,3%	

# #334 Maintenance Therapy after transplantation for Multiple Myeloma with Bortezomib/Thalidomide Vs. Thalidomide Vs. Alfa 2b Interferon: Pethema/GEM

*Laura Rosiñol et al*

Tras una mediana de seguimiento de 34.9 meses, la SLP fue significativamente más larga con VT comparado con T e IFN ( $p=0.0009$ )



-Pacientes con citogenética alto riesgo [t (4;14), t(14;16) y/o del 17p], tendencia a menor SLP ( $p=0.17$ ) y menor SG ( $p=0,03$ ).

-La incorporación de Bortezomib no venció la citogenética de alto riesgo

El añadir Bortezomib al mantenimiento con Talidomida mejora de manera significativa la SLP comparado con Talidomida o IFN sin aumento en la toxicidad. No supera el impacto negativo de la citogenética de alto riesgo

# Programa

- Introducción
- Nuevos tratamientos
- Consolidación. Mantenimiento
- Trasplante
- Programa Educativo

# #749 Impact of Bortezomib incorporated into Autotransplantation on outcomes of Myeloma Patients with High risk Cytogenetics: 1849 patients in 4 European Studies.- *Michele Cavo et al*



VD ó VTD o PAD vs VAD ó TD → AUTO simple o doble →  
Bortezomib mantenimiento en 3 estudios

OBJETIVO: valorar eficacia de Bortezomib incorporado a AUTO vs AUTO Sin Bortezomib; particularmente en Alto riesgo: t(4;14) y/o del (17p)

RC post inducción con Bortezomib	14,5%	p<.001
RC post inducción sin Bortezomib	4%	

<u>SLP</u>	<u>Todos</u>	<u>NO AR</u>	<u>Cito AR</u>	<u>t(4;14)</u>	<u>del 17p</u>
Con Bortezomib	41,5 m	47 m	32 m	36 m	27 m
Control	33 m	38 m	22 m	24 m	19 m
p	<.001	= .010	<.001	=.001	=0.14



## #749 Impact of Bortezomib incorporated into Autotransplantation on outcomes of Myeloma Patients with High risk Cytogenetics: 1849 patients in 4 European Studies.- *Michel Cavo et al*

- Variables asociadas a SLP prolongada:
  - Toda la población: RC tras inducción. Trasplante doble
  - Citogenética NO AR: RC tras inducción . Trasplante doble
  - Citogenética AR: Trasplante doble
- Variables asociadas a SG prolongada:
  - Toda la población del estudio: RC tras inducción. Doble auto
  - Citogenética AR: Doble auto

La incorporación del Bortezomib al autotrasplante ofrece resultados superiores en términos de mayores tasas de RC y SLP en pacientes con MM de nuevo diagnóstico, incluidos los pacientes con citogenética de alto riesgo.

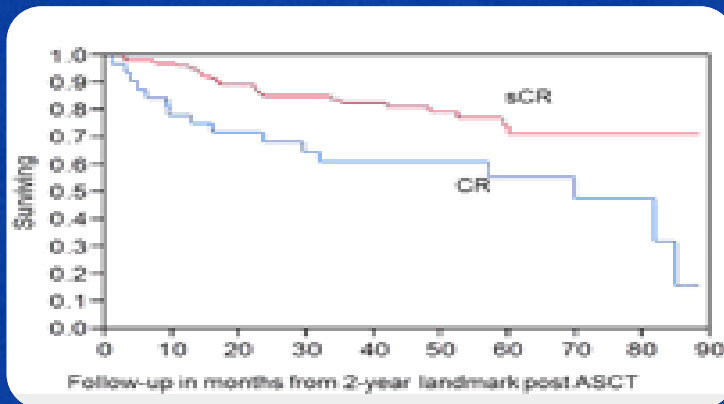
# # 1988 Importance of a Sustained Stringent Complete Response Following Autologous Stem Cell Transplantation



*Prashant Kapoor et al*

- RC estricta: RC con normalización de la relación cadenas ligeras y no plasmáticas clonales por inmunofluorescencia o inmunohistoquímica.
- RC mantenida si la RC estricta duró 6 o más meses
- 237 pacientes autotrasplantados que alcanzaron RC
- Mediana seguimiento 77 meses

	RC estricta	RC estándar	Casi RC	
Tiempo hasta progresión	50 m	20 m	19 m	p<0.0001
Supervivencia	No alcanzada	81 m	60 m	



Mediana Supervivencia Global pacientes en Rce vs RC que sobrevivieron 2 años al Auto:

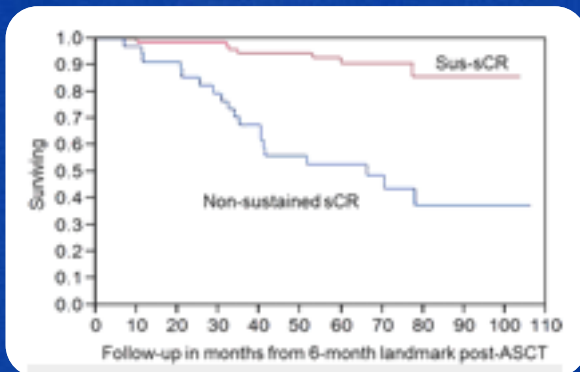
RCe: No alcanzada

RC: 70 meses

p=0.004

# # 1988 Importance of a Sustained Stringent Complete Response Following Autologous Stem Cell Transplantation

*Prashant Kapoor et al*



<u>Mediana supervivencia global</u>	<u>RC estricta mantenida</u>	<u>RC estricta no mantenida</u>
5 años	91 %	66 %
7 años	86 %	36%

En este análisis, de los pacientes con Mieloma que sobreviven al menos dos años al autotrasplante, aquellos que alcanzan la remisión completa estricta, tienen una mejor expectativa que aquellos que alcanzan una remisión completa estándar.

Y la expectativa es mejor si la RC estricta se mantiene 6 o más meses

# # 4217 Hematopoietic Cell Transplant Co-Morbidity Index (HCTCI) and Multiple Myeloma Survival After Autologous Hematopoietic Transplantation

*Anuj Mahindra et al*

- 1156 pacientes con Mieloma trasplantados comunicados al CIBMTR
- HCTCI estudiado prospectivamente
- Mediana seguimiento supervivientes: 26 meses
- HCTCI >2: Menor Karnofsky y Melfalán 140 mg/m<sup>2</sup>

	Distribución	Mortalidad 12 meses	SG 1 año	SG 2 años
HCTCI 0	42 %	2 %	95 %	87 %
HCTCI 1-2	32 %	2 %	92 %	81 %
HCTCI >2	26 %	3 %	92 %	80 %

Supervivencia Global inferior asociada a :

HCTCI >0; Karnofsky <90; IgA; >1 inducción; MM resistente al Auto

Causa de principal de muerte:

Progresión de la enfermedad

La causa de muerte más frecuente es la progresión de la enfermedad



# # 3133 Allogeneic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma: Possible Role in the Treatment

*Liisa Volin et al*

- 120 pacientes alotrasplantados . Un centro. Estudio Retrospectivo
- Edad mediana 50 años (28-65)
- 49 Mieloablatoivo; 71 Intensidad Reducida; 43 IR precedidos Auto

RESPUESTAS:	RC	MBRP	RP	MR	Prog
Antes de trasplante	15 %	6 %	68 %	3 %	8 %
A 100 días	25 %	5 %	53 %	2 %	11 %
Mejor respuesta (≈ 3m)	44 %	5 %	40 %	3 %	8 %

- 73 pacientes, progresión de la enfermedad.
- No diferencia entre MA o IR
- 53 pacientes fallecidos: 38 por progresión; 15 causas no recaída
- Supervivencia sin progresión: **26% a 7 años.**
- No diferencia entre donante familiar o no familiar

# Programa

- Introducción
- Nuevos tratamientos
- Consolidación. Mantenimiento
- Trasplante
- Programa Educativo

## Programa Educativo



### Doublets, triplets, or quadruplets of novel agents in newly diagnosed myeloma?

S. Vincent Rajkumar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Hematology, Mayo Clinic, Rochester, MN

...”aunque se han realizado estudios aleatorizados comparando regímenes antiguos como melfalán-prednisona con los que incorporan agentes nuevos, como talidomida, bortezomib o lenalidomida, hay pocos estudios, si los hay, que comparen combinaciones modernas entre sí.... Y en los pocos que hay, no se han demostrado diferencias definitivas en supervivencia global o calidad de vida a ojos del paciente”.....